

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

PUBLICATION TRIMESTRIELLE - 2003 - 45^{ème} Année - N° 171



**ASSOCIATION
DES ANCIENS ÉLÈVES
DE L'INSTITUT PASTEUR**

SOMMAIR

HISTOIRE DES SCIENCES

- LA CONTRIBUTION PASTORIENNE
A LA NAISSANCE D'UNE DISCIPLINE
NOUVELLE : L'IMMUNOLOGIE **p. 58**
Guy BORDENAVE

- DE L'ANAPHYLAXIE À L'ALLERGIE -
A PROPOS DU CENTENAIRE DE
LA DÉCOUVERTE DE L'ANAPHYLAXIE
(RICHET ET PORTIER) 1902-2002 **p. 67**
. Biographie de Charles RICHET
. L'allergie en 2002
Bernard DAVID

LES ALLERGENES

- PROTEINES DE STRESS DES VEGETAUX
ET ALLERGIE **p. 77**
François LAVAUD

LA REPONSE IMMUNITAIRE INNEE

- LES RECEPTEURS DE LA FAMILLE TOLL
ET L'ACTIVATION DE LA REPONSE
IMMUNITAIRE INNEE **p. 79**
François LEULIER et Bruno LEMAITRE

HISTOIRE PASTEURIENNE

- LOUIS-FERDINAND DESTOUCHES,
ALIAS CELINE **p. 85**
André EYQUEM

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR **p. 89**

ENSEIGNEMENT **p. 93**

INFORMATIONS **p. 94**

LIVRES **p. 96**

- Nos lectures
- Parutions récentes

VIE DE L'ASSOCIATION

- Rencontre régionale 2002 à Limoges **p. 97**

CONSEIL D'ADMINISTRATION **p. 00**

Publié par L'ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR À PARIS

Direction et secrétariat : 25, rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 - Tél. : 01.45.68.81.65
Ligne directe/télécopie : 01.43.27.72.37 - e-mail : vchoisy@pasteur.fr - CCP : Paris n° 13 387 59 D

Cotisation annuelle (2002)	24,39 Euros (159,99 F)
Abonnement (2002) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	37,61 Euros (246,71 F)
Abonnement d'un an : 2002 (4 numéros) pour les non membres	48 Euros (314,86 F)
Prix du numéro	14 Euros (78,71 F)

Printed in France. Le Directeur de la Publication : Yvonne LE GARREC
La revue comprend XX pages avec les publicités - ISSN 0183-8849
Inscription à la Commission paritaire n° 61684 - Dépôt légal 4^{ème} trimestre 2001
Conception-Edition : OPAS RCS Paris B 333 953 123
41, rue Saint-Sébastien - 75011 PARIS - Tél. : 01 49 29 11 20
Editeur Conseil : J.P. KALFON - Impression en C.E.E.



LA CONTRIBUTION PASTORIENNE À LA NAISSANCE D'UNE DISCIPLINE NOUVELLE : L'IMMUNOLOGIE

Guy BORDENAVE

Unité d'Immunophysiologie moléculaire
Institut Pasteur

Nous sommes heureux de publier le texte de la remarquable conférence prononcée par le Professeur Guy BORDENAVE lors de l'Assemblée générale de notre Association, le 8 juin 2001. Nous le remercions pour cette admirable évocation des grandes figures de l'Institut Pasteur.

C'est avec beaucoup d'humilité que je me suis livré à l'exercice qu'a constitué la rédaction de ce rappel historique. J'ai trouvé la démarche de Madame la Présidente fort originale et bienvenue. Sans doute, devrait-on s'y livrer plus fréquemment car, finalement, c'est entre nos mains que la conservation de la mémoire de nos illustres prédécesseurs a été déposée et l'oubli est prompt à ensevelir le souvenir. Je vais essentiellement vous entretenir de l'apport de Louis PASTEUR, Emile ROUX, Elie METCHNIKOFF et Jules BORDET à l'aube de l'immunologie puis un peu de celui de Jacques OUDIN, un peu seulement car alors nous nous éloignerons de l'époque initiale. Comment cette fabuleuse histoire pourrait-elle commencer par quelqu'un d'autre que Louis PASTEUR ?

Louis PASTEUR

Dans la façon dont les choses ont débuté ici, il y a assurément un côté "image d'Epinal" qui ne peut néanmoins manquer de comporter quelques parcelles de vérité. Il est vrai que Louis PASTEUR contribua grandement, avec son gendre l'écrivain René VALLÉRY-RADOT, à sculpter de lui-même une statue d'airain et à masquer complètement l'homme sous le scientifique exemplaire. Pourtant l'homme revêt quelque intérêt derrière le savant ou à côté de lui. En 1879, Louis PASTEUR parvint à cultiver le bacille impliqué dans le **choléra des poules** et montra que la maladie pouvait être provoquée par une injection de suspension pure de ce bacille. On dit que l'observation capitale fut fortuite, il faut remarquer que, si elle ne le fut pas, la prescience n'en ressort que plus extraordinaire, mais qu'importe, l'essentiel fut qu'elle n'échappât point. Elle déboucha sur la mise en évidence de l'immunité et sur la généralisation du principe de la vaccination. Des suspensions du bacille du choléra des poules avaient vieilli au laboratoire par suite d'une interruption des travaux sur ce sujet. A leur reprise, il apparut que les poules qui recevaient les bacilles de ces suspensions vieilles survivaient à ces injections et résistaient aussi à une injection subséquente d'une suspension fraîche de bacilles virulents qui provoquaient une mort rapide chez les poules normales. Louis PASTEUR comprit qu'elles étaient immunisées et que les

bacilles responsables de la maladie pouvaient être atténués. La cause de l'atténuation était, à température convenable, l'action prolongée de l'air car la même culture qui s'atténue à l'air conserve toute sa virulence dans un récipient clos où l'air n'a pas accès. La virulence n'était donc pas une particularité permanente mais une propriété instable pouvant être perdue et même retrouvée sans qu'il soit porté atteinte aux autres singularités du bacille. Louis PASTEUR sut rapprocher cette observation de celle faite, à la fin du dix-huitième siècle, par un médecin de campagne anglais, Edward JENNER, qui parvint à protéger efficacement les humains de la variole en leur injectant le produit des pustules que provoque chez la vache une maladie voisine : "cowpox" ou vaccine qui demeure bénigne chez l'homme. C'était jusqu'alors la seule application qu'on connaissait. Pour bien lier les deux découvertes, le phénomène mis au jour avec le choléra des poules fut appelé "vaccination". Louis PASTEUR perçut là l'existence d'une loi générale qu'il avait pressentie : rendre un animal moins réceptif à la forme virulente d'un micro-organisme en le mettant préalablement en contact avec sa forme atténuée. L'effort allait maintenant porter sur la généralisation de l'atténuation de la virulence des germes.

L'étape suivante fut celle d'un **vaccin contre le charbon** des moutons (provoqué par *Bacillus anthracis*) qui défraie l'actualité ces temps-ci, dans la guerre bactériologique. L'entreprise s'avéra plus difficile que pour le choléra des poules. En effet, aux températures les plus usuelles, le bacille en forme de bâtonnet, sensible à l'affaiblissement de la virulence, est bien présent, mais on observe aussi des spores et elles sont inaccessibles à cette modification. Il fallait donc conserver le bacille en vie tout en empêchant la formation des spores. Après d'inévitables tâtonnements, le but fut atteint en maintenant les cultures à 42-43°C, en présence d'oxygène, dans des récipients peu profonds. Après huit jours dans ces conditions, les bacilles devenaient inoffensifs pour le cobaye, le lapin, le mouton. Avant cet ultime état, ils passaient par divers stades d'atténuation dans lesquels ils pouvaient être maintenus. C'est ce qui a ouvert la voie à l'expérience publique et mémorable qui eut lieu à Pouilly-Le-Fort, au printemps 1881,



dans un grand renfort de journalistes et de curieux. Trois méthodes d'atténuation différentes furent donc nécessaires pour les trois premiers vaccins anti-bactériens préparés sous la direction de Louis PASTEUR : le vieillissement des cultures en présence d'oxygène pour le choléra des poules, une température élevée, toujours en présence d'oxygène, pour le charbon des moutons et un passage par un autre animal, le lapin, pour le rouget ou **érysipèle du porc**. Pour le rouget, la difficulté fut en effet d'une autre nature. Si l'on inocule le rouget de lapin à lapin, le microbe s'acclimate sur le lapin. Tous les animaux finissent par mourir en un petit nombre de jours alors qu'initialement le lapin était toujours rendu malade mais ne périssait pas avec la même fréquence. Si l'on inocule alors à des porcs le sang des derniers lapins, on constate que, pour eux, la virulence a été progressivement diminuée au cours de ces passages successifs et que cette inoculation n'entraîne plus leur mort ; elle les rend seulement malades. Après leur guérison ils se trouvent immunisés. Quelle stimulation ce dut être pour tous ceux qui, aux côtés de Louis PASTEUR, furent engagés dans cette fantastique progression : les applications de principes essentiels maintenant acquis : l'utilisation de bacilles vivants atténués vis-à-vis d'un système de reconnaissance qu'on découvrait et qui assurait une certaine protection chez les organismes supérieurs sur lesquels on se penchait.

Sonna l'heure de la **vaccination anti-rabique**. On a ergoté sur le choix de la rage. Ce fut manifestement une option de Louis PASTEUR. Comme il s'agissait d'une maladie commune à l'homme et aux animaux et qu'il était possible d'expérimenter sur les animaux, on peut estimer que ce fut un aspect déterminant. Le moins qu'on puisse dire est qu'il fallut réunir là une somme d'exploits qui laissent pantois. D'abord, il s'agissait d'un virus que les microscopes optiques ne permettaient pas de déceler. Ensuite, cette maladie comportait une longue période d'incubation, plus d'un mois, entre le moment de la contamination et celui de l'apparition des premiers symptômes. La stratégie fut d'utiliser cette période pour essayer d'établir une résistance, par vaccination, même après la morsure contaminante. Le premier mérite fut de montrer que le siège de la virulence était le système nerveux, que la meilleure voie d'inoculation était l'espace situé sous la dure-mère, après trépanation et que des transferts réguliers, par cette voie, de moelle contaminée, de lapin à lapin, permettaient, après une cinquantaine de passages, d'aboutir à un virus fixe donnant une durée d'incubation régulière de sept jours. Le second mérite fut d'avoir obtenu l'atténuation et l'extinction de la virulence virale, par exposition à un air sec et stérile des moelles de lapins contaminés, sans pour autant avoir mésestimé qu'il pût s'agir de l'appauvrissement en quantité du virus rabique et non de l'appauvrissement de sa virulence puisque, contrairement aux bactéries, on se trouvait alors dans l'impossibilité de le dénombrer (l'idée du dessèchement progressif des moelles de lapin dans l'air de flacons stériles est due à Emile ROUX, Louis PASTEUR ayant ajouté des

fragments de potasse pour hâter la déshydratation). On a beaucoup reproché à Louis PASTEUR d'avoir mis en œuvre chez l'homme une méthode qui ne bénéficiait pas encore du recul expérimental souhaitable. Le principe fut d'injecter, par voie péritonéale, d'abord de la moelle sans virulence puis d'opérer avec des moelles de plus en plus récentes pour arriver à une dernière moelle très virulente. Chacun connaît sans doute l'histoire de l'enfant alsacien Joseph MEISTER, le premier humain soigné. Imaginons ce que dut représenter pour Louis PASTEUR, en 1885, un appel venu d'Alsace. Le traitement commença le 6 juillet 1885 et s'étala jusqu'au 16. En voici une brève relation de la main même de Louis PASTEUR : *"Pour chacune des diverses moelles employées, on inocula par trépanation deux lapins neufs, afin de suivre les états de virulence de ces moelles [...] les moelles des 6, 7, 8, 9, 10 juillet n'étaient pas virulentes, car elles ne rendirent pas leurs lapins enragés. Les moelles des 11, 12, 13, 14, 15, 16 juillet furent toutes virulentes, et la matière virulente s'y trouvait en proportion de plus en plus forte. La rage se déclara chez les lapins ... Joseph MEISTER a donc échappé, non seulement à la rage que ses morsures auraient pu développer, mais à celle que je lui ai inoculée..., rage plus virulente que celle du chien des rues"*.

C'est une époque qu'on peut qualifier d'héroïque.

Emile ROUX

On ne saurait parler de **sérothérapie appliquée à la clinique humaine** sans évoquer deux découvertes qui lui ont ouvert la voie. La première fut la démonstration en 1888 par Emile ROUX et Alexandre YERSIN, avec le bacille diphtérique, que des bactéries pouvaient sécréter des produits toxiques, lesquels étaient responsables des troubles pathologiques enregistrés. La seconde a consisté en l'observation, faite de façon décisive en 1890, par Emil VON BEHRING et Shibasaburô KITASATO :

- qu'on pouvait immuniser et donc protéger des animaux contre la toxine diphtérique ou contre la toxine tétanique (qui venait juste d'être mise en évidence par Knud FABER),
- que, dans le sang des animaux immunisés, apparaissait une substance, une antitoxine, qui était spécifique de la toxine utilisée pour l'immunisation et pouvait la neutraliser (c'était la naissance de la notion de spécificité immunologique),
- et qu'on pouvait transférer l'immunité à un animal normal en lui injectant du sérum d'un animal immunisé.

Emile ROUX fit deux choix d'une grande importance : celui de la maladie sur laquelle il se pencha : **la diphtérie** et celui de **l'animal donneur de l'immunsérum curatif : le cheval**. Emil VON BEHRING tenta certes de traiter le tétanos humain avec l'antitoxine correspondante qu'il savait produire, mais les résultats obtenus ne justifiaient pas les espoirs suscités. Cela tenait au fait qu'on ne diagnostique le tétanos qu'au moment où l'empoisonnement est réalisé. Lorsque le traitement est engagé, la maladie est dans une



phase très avancée ; on saura plus tard que la toxine est déjà fixée sur les cellules nerveuses, situation dans laquelle l'antitoxine est inefficace. Il n'en est pas de même pour la diphtérie où l'empoisonnement suit des symptômes précurseurs (angine, laryngite, présence de fausses membranes dans la gorge ou le larynx). On peut donc prétendre agir avant que la toxine n'ait accompli son œuvre. Pour ce qui touche au choix de l'animal, écoutons Emile ROUX : *“De tous les animaux capables de fournir de grandes quantités de sérum anti-diphtérique, le cheval est le plus facile à immuniser. Il appartient à une espèce qui supporte le mieux cette toxine. Il n'est pas rare de rencontrer des chevaux chez lesquels deux à cinq c.c. de toxine forte injectée d'emblée, sous la peau, ne provoquent qu'une fièvre passagère et un œdème local, promptement dissipé. Si on admet, avec Emil VON BEHRING, qu'un animal fournit un immunosérum d'autant plus antitoxique que sa sensibilité à la toxine est plus grande, le choix du cheval peut sembler mauvais. Cependant, dès l'année 1892, avec Edmond NOCARD, nous avons entrepris d'immuniser des chevaux contre la diphtérie, parce que des expériences antérieures, sur le tétanos, avaient montré que le sérum de cheval, même à des doses considérables, était inoffensif pour les animaux de laboratoire et aussi pour l'homme [...] La tolérance des chevaux vis-à-vis du poison diphtérique rappelle le comportement des poules auxquelles on injecte de la toxine tétanique : elles ne sont pas sensiblement affectées, même par des doses considérables et, cependant, au bout de quelques jours, leur sang est anti-toxique ... Le cheval est donc l'animal de choix pour la préparation de sérum anti-diphtérique”*. La réalité eut tôt fait d'entériner cette résolution. Les titres des immunosérums obtenus furent très satisfaisants sinon vite améliorés en multipliant les injections de doses relativement petites de toxines (il avait été noté que des excitations fréquentes étaient favorables à une sécrétion continue d'antitoxine). Quant aux quantités nécessaires, lorsqu'on envisage l'application en thérapeutique humaine, d'une préparation dont la teneur en antitoxine varierait peu, les volumes de sérum provenant d'un cheval étaient sans commune mesure avec ceux des petits animaux usuels de laboratoire. Les chevaux furent tout d'abord quelques simples jeunes chevaux de fiacre ; puis l'Institut Pasteur obtint les chevaux de la Garde républicaine qui, tout en n'étant plus considérés comme aptes à la parade, n'en demeuraient pas moins des animaux magnifiques et en excellente santé. Ils furent installés à la campagne, à Villeneuve-l'Étang dans une propriété que l'État mit à la disposition de l'Institut Pasteur. C'est probablement en fonction de cela que, dans mon imaginaire, les Instituts Pasteur fleurissaient bon l'écurie.

Au crédit d'Emile ROUX, il faut aussi porter l'audace et le courage d'avoir **traité avec l'antitoxine**, durant une période prolongée (du 1^{er} février au 24 juillet 1894), environ **trois cents enfants diphtériques** comparés à un groupe témoin encore plus important d'enfants diphtériques ne subissant pas ce traitement. Tous avaient des dossiers médicaux bien établis et suivis. C'était vraiment la première tentative d'une telle

envergure, pleinement démonstrative, même si antérieurement on avait, de-ci, de-là, avec pusillanimité, essayé de traiter quelques enfants avec du sérum anti-diphtérique. Les résultats annoncés au Congrès international d'hygiène de Budapest, en septembre 1894 par ROUX, MARTIN et CHAILLOU furent éloquents : chez les trois cents enfants traités par le sérum anti-diphtérique, 26% de mortalité furent enregistrés contre 50% dans le lot des non-traités. L'engouement fut immédiat et considérable, l'impulsion irrésistible ; la sérothérapie fut plus à l'honneur que la vaccination.

A plus d'un siècle de distance, on demeure émerveillé par le fait qu'avec si peu de connaissances, tant de prouesses aient pu être accomplies. Tout était inconnu, aussi bien la substance spéciale appelée “antitoxine”, que la toxine diphtérique elle-même. On enregistrait que les animaux recevant l'antitoxine devenaient, en un temps très court, réfractaires à la maladie. Cette immunité, presque acquise sur-le-champ ne durait pas, elle était fonction de la puissance et de la quantité de sérum administré. Cette immunité fugace était bien différente de celle, souvent péniblement acquise, mais durable, qui suit les injections ménagées et répétées du poison diphtérique. Ces grands précurseurs se laissaient guider par un empirisme de génie. N'hésiterions-nous pas davantage de nos jours ? La trop grande connaissance serait-elle paralysante ? C'est assez vertigineux ces existences durant lesquelles on peut si rapidement constater l'immense bénéfice que l'humanité retire d'un travail contemporain de recherche scientifique. Deux attitudes fondamentales, axées sur une préoccupation de santé publique ont, d'emblée, distingué l'école pastorienne des autres écoles de bactériologie dispersées dans le monde : elle s'attacha certes à la recherche des agents microbiens occasionnant les maladies infectieuses mais également, dès que démasqués, visa à en atténuer la virulence afin de préparer un vaccin à usage prophylactique et un sérum à usage curatif.

On assista à une véritable floraison. Il est rapporté que, comme à une autre époque où tout le monde voulait son bacille, désormais tout le monde voulait son sérum. Mais l'heure de la véritable créativité et du courage scientifique en ce domaine était maintenant passée, il ne s'agissait plus que d'aménager la perspective ouverte. C'est encore en cette année 1894 que vit le jour la première description de **sérums anti-venimeux**, anti-venin de cobra par Albert CALMETTE et anti-venin de vipère par Césaire PHISALIX et Gabriel BERTRAND. C'est le traitement de l'envenimation par les sérums ainsi obtenus qui résista le mieux à l'émoussement causé par le temps et les problèmes posés par la pratique régulière. Car il faut reconnaître que la méthode n'était pas parfaite et que la sérothérapie ne répondit pas aux espérances en elle placées. Des accidents survinrent dont la cause s'éclairera lorsque Charles RICHEL et Paul PORTIER décriront, en 1902, le phénomène qu'ils appelleront “anaphylaxie”. Puis vint, en 1923, à l'Institut Pasteur, la découverte des **anatoxines** par Gaston RAMON. L'action conjointe du formol et de la chaleur



sur la toxine diphtérique, puis sur la toxine tétanique, aboutissait à une substance qui n'avait plus d'effet toxique mais conservait son immunogénicité et son antigénicité. Il apparut alors qu'il était beaucoup plus aisé, efficace et dépourvu de risque, d'immuniser les gens pour qu'ils produisent eux-mêmes l'antitoxine, ce qui leur conférait une prévention remarquable. D'autre part, les immunsérums à usage de sérothérapie anti-bactérienne ont été supplantés par les antibiotiques. Une des premières démonstrations de l'action d'un composé chimique sur certaines bactéries, sans nuire à l'organisme, a d'ailleurs été faite dans cette maison, en 1935, par l'équipe d'Ernest FOURNEAU. Il s'agissait du para-aminophénylesulfamide. Mais c'est là une autre fabuleuse histoire qui, hélas, n'a pas sa place ici. Les sérums antitoxines ont gardé toute leur indication curative dans le cas d'envenimation et dans les cas déclarés, sans être trop avancés, de diphtérie et de tétanos.

Les efforts portèrent principalement sur la préparation de sérums qui seraient dépourvus de leurs effets indésirables. Ainsi parvint-on progressivement à les débarrasser de leur albumine, du fragment Fc de leurs anticorps c'est-à-dire des principaux agents responsables de la réaction du système immunitaire du receveur. On peut considérer que l'école d'Immunochimie de Garches, dirigée par Marcel RAYNAUD se distingua dans cette voie. Cette école contribua aussi à l'amélioration des substances utilisées dans certains vaccins.

Avec l'avènement des anticorps monoclonaux, une ère nouvelle s'ouvrit. Ils offrirent la possibilité d'injecter des produits extrêmement bien définis avec une spécificité très précisément connue et, qui plus est, ils mirent à l'abri du facteur limitant que furent longtemps les quantités nécessaires. Cela représente un atout supplémentaire lorsque le problème de la reproductibilité est préoccupant. Comme ces anticorps monoclonaux sont principalement préparés chez la souris ou le rat, on apprit à les "humaniser" c'est-à-dire à remplacer les régions les plus immunogènes, hors site anticorps, par leur équivalent connu chez l'homme. Ainsi, l'anticorps demeure entier et conserve surtout ses propriétés annexes comme l'aptitude à la cytophilie, à fixer le complément, à traverser certaines barrières biologiques. Leur emploi est illustré, en particulier, lors des traitements immunosuppresseurs qui accompagnent les greffes d'organe. Mais la révolution principale viendra sans conteste d'une des étapes marquantes, que nous vivons, de l'histoire de l'humanité, celle de la domestication des micro-organismes. On peut prévoir un proche avenir où l'on fera produire – juste revanche – aux micro-organismes, à volonté et en quantité, tout ce que nous voudrions par la faculté que nous acquérons d'insérer dans leur génome l'information génétique la plus diverse. Ironie du sort, ce contre quoi on cherchait généralement à se protéger, fournira bientôt l'outil approprié pour ce combat.

Lorsqu'en 1901 Emil VON BEHRING reçut, pour la découverte dont j'ai parlé plus haut, le premier Prix Nobel de

Médecine ou de Physiologie, beaucoup s'indignèrent qu'il ne le partageât pas avec Emile ROUX. L'ouverture récente des archives de l'Académie de Stockholm relatives à ces années-là montra qu'ils furent peu nombreux, à l'Institut Pasteur, ceux qui avaient été interrogés par les membres du Comité Nobel, à avoir soutenu la candidature d'Emile ROUX.

Elie METCHNIKOFF

Sur cette aurore de l'immunologie, la silhouette et l'apport d'Elie METCHNIKOFF se détachent comme un phare sur un promontoire ; à cette imposante clef de voûte reste indéfectiblement lié le mot de **phagocytose** qui d'emblée remémore le somptueux héritage qu'il légua.

C'est dès son ouverture, en 1888, qu'Elie METCHNIKOFF travailla à l'Institut PASTEUR. Un an plus tôt, son fondateur avait accueilli avec chaleur l'initiateur de la théorie phagocytaire de la résistance à l'infection et le défenseur de **l'immunité cellulaire**. Ces positions étaient l'objet d'un grand scepticisme et de vives critiques. Louis PASTEUR se passionnait pour les bases cellulaires et les propriétés physiologiques particulières de ce qu'on allait appeler le système immunitaire et qui émergeait à peine des limbes. En cela, il fut plus ouvert sur l'avenir que Robert KOCH qui n'avait pas su ou voulu retenir Elie METCHNIKOFF à Berlin.

C'est à Messine, en 1882 lors de son séjour dans le laboratoire de biologie marine que lui vint cette idée remarquable de la phagocytose. Il est, lui aussi, accompagné d'une certaine image d'Epinal. On raconte qu'il avait piqué une aiguille de sapin (peut-être de sapin de Noël) dans la cloche gélatineuse d'une méduse ; le lendemain cette aiguille était entourée comme d'un manchon de cellules qui, à l'examen microscopique, se révélèrent des cellules amiboïdes réunies à l'endroit lésé. Il raffina l'expérience : ainsi, si l'on introduit dans la cloche gélatineuse de la méduse un corps étranger d'abord trempé dans du carmin, on observe que les cellules amiboïdes réunies au point de la lésion se trouvent remplies de grains colorés.

Il travailla beaucoup avec les Daphnies (puces de mer) qui sont commodes pour de multiples raisons : leur transparence, la petitesse de leur corps, la fréquence et la variété des maladies qui les frappent. Il se pencha particulièrement sur *Daphnia magna* lorsqu'elle est infectée par une levure : *Monospora bicuspidata*. Une Daphnie envahie par une masse de ces champignons finit toujours par succomber, laissant un cadavre rempli de spores mûres. Mais à peine hors de la paroi intestinale, la spore subit l'attaque des leucocytes véhiculés par le courant sanguin. Ces cellules se fixent sur la spore, l'enveloppent de leur masse et lui font subir une série de transformations : elle perd la régularité de ses contours, devient sinueuse et se transforme en amas de granulations brunâtres. Il paraît incontestable que toute l'histoire de cette maladie des Daphnies se résume à une lutte



entre les cellules du parasite et les leucocytes qu'il appela phagocytes. C'est encore dans ce laboratoire de biologie marine de Messine et toujours avec les Daphnies qu'il observa, au microscope, la réaction des phagocytes à l'introduction de bactéries dans le milieu environnant. Il visualisa des processus typiques de phagocytose, c'est-à-dire l'adhésion de la bactérie à la membrane de la cellule phagocytaire, puis son ingestion et sa dégradation, ce qui le convainquit que les phagocytes qui sont présents chez tous les organismes vivants ont pour fonction essentielle d'assurer la protection contre les agents infectieux.

Elie METCHNIKOFF qui était zoologiste de formation, avec une inclination marquée pour l'embryologie comparée, travailla jusqu'à sa mort (en 1916) à l'Institut Pasteur. Robert FAUVE souligna que, durant le temps écoulé à l'Institut Pasteur, il démontra, avec ses étudiants, *"l'importance décisive de la réaction inflammatoire ; en effet, longue est la liste des infections bactériennes contre lesquelles lui et ses collaborateurs réussirent à protéger les animaux lorsque ceux-ci étaient porteurs, au site de l'infection, d'une réaction inflammatoire induite par des substances ne présentant rien en commun avec l'agent infectieux"*. Ils travaillèrent donc à vérifier et étendre la théorie cellulaire de l'immunité.

On ne peut que chaleureusement conseiller la lecture d'un des nombreux ouvrages qu'Elie METCHNIKOFF rédigea : *"Leçons sur la Pathologie Comparée de l'Inflammation"*, véritable petit joyau où l'on touche du doigt sa sûre progression dans la filiation entre les formes cellulaires primitives qui participent chez les êtres dits inférieurs à la fonction digestive et nutritive aux phagocytes capables de diapédèse orientée qui assurent chez les formes supérieures l'ingestion puis la digestion des substances étrangères et sont des éléments cruciaux dans l'immunité naturelle mais aussi dans l'immunité acquise. La théorie de METCHNIKOFF contribua également à montrer que les conflits entre les espèces étaient aussi importants pour l'évolution que la notion classique de Darwin de compétition au sein de l'espèce. La lutte pour la survie intervient entre l'hôte envahi et le pathogène infectant ; le phagocyte faisant figure, pour l'hôte, de recours contre l'envahisseur.

Jules BORDET

et un regard bref sur une époque plus récente

Je confesse que m'attache à Jules BORDET une très affectueuse admiration. Elle n'empêche pas la distance, rassurez-vous.

"Quand la pensée est saisie de l'esprit de parti, ce n'est pas des objets à soi mais de soi vers les objets que partent les impressions ; on ne les attend pas, on les devance et l'œil donne la forme au lieu de recevoir l'image". Cette citation, empruntée à Madame de STAËL, a été placée par Jules BORDET en épigraphe de son ouvrage *"l'Immunité dans les Maladies*

Infectieuses". Elle se place en droite ligne dans la perspective tracée par Louis PASTEUR qui souhaitait que fût gravé au frontispice de tous les laboratoires ce principe philosophique de Bossuet *"le plus grand dérèglement de l'esprit, c'est de croire les choses parce qu'on veut qu'elles soient"*.

Jules BORDET ne connut jamais d'autres tentations que celle de la *"soumission inconditionnelle aux faits indubitablement établis"* qui est toute marquée de l'empreinte de Louis PASTEUR. Elle indique éloquemment l'empirisme qui régna en maître sur sa carrière scientifique.

Jules BORDET arriva à Paris, à l'Institut Pasteur, en avril 1894. Il avait vingt-quatre ans. C'était un an avant la mort de son fondateur. Jules BORDET fut de ceux qui veillèrent la dépouille mortelle de Louis PASTEUR, comme Jacques OUDIN aimait à nous le rappeler avec ce ton qui lui était si particulier lorsqu'il voulait signifier le respect. Il fut favorablement accueilli par Elie METCHNIKOFF sous la direction scientifique de qui il travailla. Le sujet de recherche qu'il lui confia touchait au phénomène de Pfeiffer dans lequel Elie METCHNIKOFF tentait lui-même, sans succès, de démontrer que la part prépondérante revenait aux phagocytes. Qu'était ce phénomène ? PFEIFFER avait observé que si l'on plaçait une culture du vibron cholérique (du choléra humain cette fois) dans le péritoine d'un cobaye préalablement vacciné contre ce vibron, on assistait, sous l'action de la lymphe péritonéale, à une transformation très frappante du microbe : de bâtonnet incurvé et mobile il devenait sphérique et immobile car il avait subi une bactériolyse qui le rendait aussi très aisément colorable. Cette observation représentait un progrès manifeste dans l'étude de l'immunité puisque, par cette modification immédiatement perceptible au microscope, le vibron cholérique révélait l'action que les constituants organiques exerçaient sur lui et renseignait sur leurs propriétés bactéricides sans qu'il fût nécessaire de recourir aux ensemencements et aux temps de culture précédemment indispensables après chacune de ces opérations.

Jusqu'à-là, personne n'était parvenu à obtenir ce phénomène de Pfeiffer *in vitro*. Or, c'est ce que réalisa Jules BORDET. Il montra que le sérum d'un animal immunisé contre le vibron cholérique possédait bien la capacité de provoquer seul la transformation granuleuse de ce vibron à condition qu'il fût fraîchement prélevé. Il montra encore que le vieillissement à la température ordinaire ou un chauffage à + 55°C durant 5 minutes faisaient perdre à ce sérum cette capacité qu'il récupérait cependant si on lui additionnait du sérum frais de cobaye non immunisé qui, seul, ne manifestait pas ce pouvoir de bactériolyse intense à l'égard du vibron cholérique. Jules BORDET en conclut que deux composantes étaient impliquées dans cette bactériolyse. Elles sont toutes deux présentes dans le sérum frais de l'animal immunisé. L'une est produite au cours de l'immunisation. Elle résiste au chauffage à + 55°C et est spécifique du microbe utilisé pour l'immunisation. Seule, elle est incapable de tuer et même



d'atténuer le vibron cholérique mais elle le rend sensible (d'où l'appellation de sensibilisatrice que forgea Jules BORDET pour désigner ce que nous nommons aujourd'hui **anticorps**) à l'action de l'autre substance qui est contenue dans le sérum frais de tous les animaux, qu'ils aient ou non été immunisés et qui est donc non spécifique. Celle-ci est thermosensible et avait déjà été étudiée, notamment par H. BÜCHNER qui lui avait donné le nom d'alexine pour repousser (et que nous appelons maintenant **le complément**). Jules BORDET conserva cette désignation d'alexine pour bien marquer l'antériorité dans la découverte d'un certain pouvoir bactéricide des sérums normaux. Il apparaissait donc que la sensibilisatrice, en imprégnant le microbe contre lequel elle était dirigée le rendait vulnérable à l'action lytique de l'alexine. Jules BORDET venait de mettre en évidence ce qui est présentement qualifié de **“voie classique de l'activation du complément”**. C'est en 1895, un an après son arrivée à l'Institut Pasteur, qu'il publia son observation qui lui vaudra le prix Nobel de Médecine ou de Physiologie attribué en 1920 pour l'année 1919. Une carrière scientifique s'ouvrant sous de tels auspices, quelle bénédiction !

On sait de nos jours que le complément comprend une vingtaine de composants dont neuf éléments essentiels désignés par les appellations C1, C2, C3, jusqu'à C9, plus des protéines de régulation et des facteurs annexes qui s'imbriquent de façon séquentielle et ordonnée. On observe une suite de trois événements primordiaux : la reconnaissance de l'ensemble activateur, la formation de protéases, puis l'association et l'action des composants lytiques. Ce sont le C8 et le C9 qui percent le trou dans la cible. Le premier constituant qui se fixe à l'anticorps, lui-même couplé à l'antigène, est le plus jeune dans l'évolution : le C1. Il se fixe environ au milieu de la chaîne lourde lorsque l'anticorps est une IgG et presque à l'extrémité COOH lorsque l'anticorps est une IgM. Dans cette voie classique, des dérivés du C1 et le C2 sont très thermosensibles. Le C6 et le C8 le sont aussi, mais à un degré moindre.

On a coutume de dire, et probablement est-ce vrai, qu'il est souvent difficile d'être reconnu par les gens de sa génération. Quel étrange paradoxe, si l'on se souvient de l'antinomie exacerbée qui exista longtemps entre les deux tendances, avant qu'elles ne deviennent complémentaires, que l'un des fondateurs les plus sûrs de l'immunité humorale, Jules BORDET, forgea ses premières armes chez le maître incontestable de l'immunité cellulaire : Elie METCHNIKOFF. De quel œil Elie METCHNIKOFF devait-il observer cet étrange oiseau de sa couvée ? Probablement de la même façon qu'une fauvette des haies (si chère au cœur d'Edward JENNER) regarde le petit d'un coucou dont l'œuf a subrepticement été pondu dans son nid. J'aimerais que vous me permettiez ici une digression pour rappeler que JENNER, médecin qui se distingua dans la vaccination anti-variolique, comme on le sait, et détermina que les crises d'angine de poitrine étaient imputables à la calcification des artères coronaires, ce dont

on lui rend moins hommage, réalisa des observations qui le classèrent parmi les ornithologues réputés. Longtemps avant que JENNER s'intéressât au coucou on savait que cet étrange oiseau ne construisait jamais de nid, ne couvait pas ses œufs, ne nourrissait pas ses oisillons et pondait de préférence dans le nid de la fauvette des haies. Environ vingt-quatre heures après l'éclosion des œufs de coucou, ceux de la fauvette des haies et même ses oisillons disparaissaient du nid. Cela n'avait pas été sans intriguer. JENNER découvrit qu'une heure à peine après sa naissance le petit coucou fouillait le nid du bout de ses ailes à la recherche d'œufs ou d'oisillons. S'il trouvait quelque chose, il s'approchait de la cible, glissait sous elle pour la hisser dans une petite dépression de son dos et hop ! par-dessus bord le concurrent ! Souhaitons que la civilisation nous ait appris d'autres attitudes ! La même lutte se déroule, mais elle est encore plus titanique, lorsque deux œufs de coucou sont éclos dans le même nid. Elle ne s'arrête que lorsque le plus fort l'a emporté et doit ressembler, au fond des abysses, au combat des cachalots contre les calmars géants dont ils sont si friands. Quand on songe que certains prétendent que, dans cet immense et redoutable univers, il n'y a de traces d'amour que dans notre minuscule biosphère, c'est à en frémir ! La forme de cette dépression paraît parfaitement adaptée à sa fonction : le dos est très large et profondément déprimé en son centre ; elle fournit un logement sûr pour tout œuf ou oisillon de la fauvette des haies et facilite leur éjection hors du nid. Vers l'âge de douze jours, cette cavité est colmatée et le dos du petit coucou ressemble alors à celui de la plupart des petits oiseaux. La fauvette des haies n'a plus maintenant qu'à satisfaire l'insatiable appétit de cet oisillon bien plus gros qu'elle.

Pour en revenir à Elie METCHNIKOFF et Jules BORDET on peut imaginer les discussions animées qui ont dû se dérouler dans cette pièce, appelée le “microbe d'or”, qu'Emile DUCLAUX avait fait aménager pour le partage des déjeuners et l'accueil des visiteurs étrangers. Emile DUCLAUX, vous savez, ce chimiste réputé qui fut le deuxième Directeur de l'Institut Pasteur, qu'on compara aux Évangélistes tant sa narration de l'œuvre de Louis PASTEUR, dans son ouvrage *“l'Histoire d'un Esprit”*, contribua à la propagation de la théorie microbienne des maladies infectieuses et qui participa aussi grandement à la création de la Ligue des Droits de l'Homme en France. Jules BORDET, quant à lui, paraît admettre fort simplement qu'à côté de la stimulation cellulaire existe un phénomène purement chimique qu'on peut reproduire *in vitro* et qui joue un grand rôle dans l'immunité. La rencontre de deux substances provoque dans l'organisme, comme dans un tube à essai, un énergique pouvoir antiseptique. Il semble habité d'une grande quiétude, sûr vraisemblablement que tout cela sera un jour inévitablement réconcilié ou unifié, lorsque la compréhension des phénomènes sera plus globale, l'accroissement des données ne pouvant conduire qu'au surgissement de plus d'exactitude. Il fut vite pressenti chez lui la race de ceux qui ouvrent l'horizon et font franchir une étape à la connaissance.



Il eut l'idée de **sérums hémolytiques** et en produisit. Bien entendu, très vite après, nombreux furent ceux qui s'engouffrèrent dans ce sillage prestigieux. Si l'on injecte du sang de lapin à des cobayes on confère au sérum de ces derniers, non seulement des propriétés agglutinantes vis-à-vis des globules rouges de lapins mais aussi, s'il est fraîchement prélevé, une intense capacité hémolytique à leur égard qui se traduit par la libération, évidente et quantifiable, d'hémoglobine dans le milieu où la réaction se développe. Comme pour le vibrion cholérique, il y a intervention de deux substances, l'une, la sensibilisatrice, est spécifique et thermostable, l'autre, l'alexine, est non spécifique et thermosensible. Avec cet outil, Jules BORDET mit au point une méthode appelée "**de déviation du complément**" qui rendit d'incommensurables services dans le diagnostic des maladies infectieuses. En voici le principe dans toute son élégance et sa concision : les complexes "antigène-anticorps" fixent le complément qui n'est plus ensuite disponible pour lyser les globules rouges lorsque, en présence d'anticorps susceptibles de les reconnaître, on les mélange au liquide surnageant d'une réaction "antigène-anticorps". Bien évidemment, s'il n'y a pas eu de réaction "antigène-anticorps", le complément est non consommé et les globules rouges peuvent être lysés. La méthode faillit cependant connaître grande renommée sous un autre nom que le sien après que WASSERMANN l'eut employée au **diagnostic de la syphilis** ; mais de l'appellation d'abord usitée de réaction de Wassermann, elle passa à celle de Bordet-Wassermann puis, plus justement encore, à celle de Bordet-Gengou (Octave GENGOU – beau-frère de Jules BORDET – prit grande part dans le développement de ces possibilités diagnostiques). C'est par une démonstration de même nature que Jules BORDET montra l'unicité du complément et remporta une des joutes qui l'opposèrent à Paul EHRLICH, un des maîtres de l'école allemande, grand théoricien qui élaborait la première théorie pour la formation des anticorps, introduisit les représentations schématiques dans les comptes rendus scientifiques et montra notamment, dès cette période, que les anticorps passaient dans le lait, traversaient la muqueuse intestinale du nouveau-né et se retrouvaient dans sa circulation sanguine où ils assuraient une immunité passive tant que durait l'allaitement. Il partagea avec Elie METCHNIKOFF le prix Nobel de Médecine ou de Physiologie pour l'année 1908. Pour Paul EHRLICH il y avait autant de compléments distincts que d'anticorps spécifiques. Chaque anticorps comportait deux récepteurs différents ; l'un était caractéristique de l'antigène et l'autre était capable de distinguer parmi les divers compléments. Cela surprend beaucoup de nos jours. Dans un autre ordre d'idées, Christophe Colomb n'a-t-il pas traversé l'Atlantique à l'endroit le plus large ? Cela ne manque pas non plus d'étonner !

Puisqu'il était possible de faire produire des anticorps contre des substances dépourvues de pouvoir pathogène, les globules rouges par exemple, Jules BORDET fut un des premiers à comprendre que le système immunitaire, dont les particularités commençaient à peine à être dévoilées, était un

système de reconnaissance. Voici ce qu'il écrivit en 1898 ; il avait vingt-huit ans : "*...l'immunité n'est qu'une application heureuse et efficace à la défense de l'organisme d'une fonction primordiale qui n'en existerait pas moins s'il n'y avait pas de pathogènes à la surface du globe, mais qui s'est admirablement appropriée, en raison des garanties de survivance qu'elle donne aux êtres vivants, au rôle protecteur qu'elle était à même de remplir*". Je classe ces lignes parmi les plus admirables qu'il m'ait été donné de lire.

Jules BORDET soupçonna qu'il fallait établir une distinction entre la **stoechiométrie** des réactions chimiques et celle de la combinaison de l'antigène et des anticorps. Il eut l'intuition que cette dernière pouvait se réaliser en des proportions variables. Pour sa démonstration, il eut l'idée d'un montage où perce tout son art de la pédagogie. C'est magnifique. Imaginez un buvard blanc qu'on plonge dans un bain de colorant. Il va prendre uniformément le colorant. Prenez ensuite un autre buvard blanc de même taille, mais partagé en morceaux et un bain de colorant identique à l'initial. Les premiers morceaux du buvard qu'on immergera dans le colorant en ressortiront fortement teints, mais le liquide se clarifiant graduellement, les derniers morceaux du buvard baignés ne seront plus que faiblement teints. Il y eut un intense débat entre Paul EHRLICH pour qui la combinaison "antigène-anticorps" était de nature chimique (ce en quoi il avait raison) et irréversible et Jules BORDET pour qui elle était de nature physique comme pour les colloïdes et réversible (ce en quoi il avait à son tour raison).

Jules BORDET s'opposa encore à Paul EHRLICH au sujet des anti-anticorps. Il faut songer à l'émotion et à l'intense curiosité qui régnèrent lorsqu'on constata, à la fin du dix-neuvième siècle, qu'on pouvait obtenir des anticorps contre d'autres anticorps. On les préparait par hétéro-immunisation en injectant du sérum d'un animal à un individu d'une autre espèce animale. Paul EHRLICH et ses associés estimaient que seul, sur l'anticorps, le site de combinaison, avec l'antigène suscitait à son tour la formation d'anticorps. Séduits par cette complémentarité structurale et ses fascinantes ouvertures, les défenseurs de cette école professaient que l'anticorps portait, dans son site de combinaison, l'image en négatif de l'antigène et que l'anti-anticorps, puisque dirigé contre ce site de combinaison, rétablissait le positif de l'antigène. Dans ces conditions, l'anti-anticorps devait pouvoir remplacer l'antigène pour une immunisation dirigée contre lui. Il avait même paru nécessaire de prévoir une sorte de régulation basée sur ces interactions réciproques. Tout cela ressemble beaucoup à la théorie contemporaine du réseau des interactions entre idiotopes et anti-idiotopes. Cependant, cette splendide construction intellectuelle de Paul EHRLICH reposait sur une mauvaise interprétation des résultats disponibles à cette époque. Jules BORDET allait mettre à bas ce brillant édifice en démontrant de façon éloquente et irréfutable que ces anti-anticorps n'étaient pas dirigés contre le site de combinaison de l'anticorps utilisé pour leur production, mais contre une



structure spécifique de l'espèce animale dont provenait cet anticorps immunisant. Dans un vocabulaire plus actuel, on les appellerait des anticorps anti-isotypiques. Intervenant pour partie dans sa démonstration fut l'obtention de tels anti-anticorps non plus avec un sérum dirigé contre un antigène, restriction dont le non-respect est rédhitoire, mais avec un sérum prélevé avant toute immunisation. Ainsi va sans doute la science : une traduction exacte des faits allait se solder par la mise en dormance, durant plus d'un demi-siècle, de ces idées de EHRLICH dont on sait aujourd'hui la part de vision prophétique qu'elles renfermaient. Il y faudra Niels JERNE, l'immunologiste théoricien moderne, pour les réveiller. On se doit de reconnaître que la difficulté s'exerçait en de nombreuses directions puisque l'idée qui prévalait depuis lors, très influencée par l'apport de Jules BORDET, était celle de marqueurs protéiques uniquement spécifiques d'une espèce animale. Cela explique les pesanteurs que Jacques OUDIN eut à vaincre lorsqu'il montra, au moment de la mise en évidence de l'allotypie, qu'on pouvait immuniser des animaux contre des protéines sériques d'individus de la même espèce animale.

Il convient aussi de remarquer que cette contribution de Jules BORDET ne revêtit pas que des aspects négatifs. Elle conduisit tout d'abord Jacques OUDIN, pour préparer des immunosérums monospécifiques d'un antigène – dont, pour les besoins d'un de ses projets, il constituait un ensemble – à injecter, à des lapins, des précipités préparés en mettant en présence ledit antigène et des anticorps d'autres lapins dirigés contre lui. Outre que cela permettait de purifier aisément l'antigène, il ne serait alors venu à l'idée de personne qu'il y avait la moindre possibilité d'immuniser des lapins contre des anticorps d'autres lapins. Ensuite, comme ces immunosérums préparés par isoimmunisation étaient supposés dirigés contre le seul antigène, il se crut autorisé à les mélanger chaque fois que celui-ci était identique. Surprise ! il constata souvent de fortes précipitations dans ces mélanges. Son génie l'amena à concevoir que les lapins avaient réagi contre les anticorps d'autres lapins présents dans les complexes injectés. Suivirent le dépouillement et l'analyse que chacun connaît. Ce fut l'acte de naissance de la notion **d'allotypie des protéines**. Ce fut en quelque sorte le point de départ de l'immunogénétique. Jacques OUDIN identifia les premières spécificités allotypiques des immunoglobulines du lapin et montra, en particulier, qu'elles étaient gouvernées par des gènes à deux loci indépendants (celui pour la région variable des chaînes polypeptidiques dites lourdes des immunoglobulines et celui pour la région constante de leurs chaînes légères appelées kappa, dont la réalité fut ultérieurement prouvée). Avant que la structure multichaîne des immunoglobulines ne fût connue, Jacques OUDIN décrivit la présence, sur une même molécule d'immunoglobuline, de spécificités allotypiques gouvernées par des gènes à ces deux loci indépendants dont il venait d'établir l'existence. C'est sans doute en fonction de l'histoire de cette genèse que Rose MAGE (une concurrente américaine) se permit d'écrire que Jacques OUDIN découvrit l'allotypie des protéines "inadvertently". Elle rencontra auprès de lui un succès qu'il est facile d'imaginer.

- Jacques OUDIN résolut préalablement un problème qui occupait les immunologistes de sa génération : dénombrer et identifier en quelques opérations simples les antigènes d'un mélange grâce aux anticorps dirigés contre eux. Il eut l'idée souveraine de réaliser la réaction de précipitation "antigène-anticorps" non plus dans un milieu liquide mais dans un milieu gélifié qui, tout en freinant la sédimentation du précipité, devait permettre, selon la perception qu'il avait de cette réaction, d'individualiser autant de zones de précipitation distinctes qu'il y aurait d'antigènes différents dans le mélange à étudier. Ainsi naquit la méthode **d'analyse immuno-chimique par précipitation "antigène-anticorps" en milieu gélifié** dont il établit les lois quantitatives et les règles générales. Il eut beaucoup de peine, malgré tant et tant de démonstrations expérimentales, à en faire admettre une des lois fondamentales, à savoir qu'un antigène ne donne qu'une zone de précipitation avec les anticorps susceptibles de le précipiter, en dépit du fait que ces anticorps soient hétérogènes. Durant un quart de siècle, ce fut la seule méthode au monde pour dénombrer, identifier et finalement doser les antigènes. Il travailla alors à la constitution d'une collection d'immunosérums monospécifiques de constituants du sérum sanguin humain. Nanti de cette collection, il envisageait de doser par la méthode dont il avait énoncé les principes et établi les lois, le plus grand nombre possible de constituants du sérum humain dans l'état normal et divers états pathologiques et de forger un outil pour le diagnostic de maladies. C'est en oeuvrant à l'élaboration de cette panoplie d'immunosérums qu'il découvrit ce qu'il nomma l'allotypie des protéines.

- Pierre GRABAR imagina un raffinement en séparant dans le milieu gélifié, sous l'action d'un courant électrique, les molécules d'antigène selon leur mobilité électrophorétique. Ensuite, pour révéler cette migration, il utilisait, par exemple, un immunosérum polyspécifique en laissant l'antigène et anticorps diffuser l'un vers l'autre. **L'analyse immunoélectrophorétique** offrit un degré et une finesse de résolution jamais atteints et se révéla particulièrement spectaculaire et féconde en permettant la distinction de plus de trente espèces protéiques différentes dans le sérum sanguin humain. On peut aussi ajouter qu'une grande partie des chercheurs de l'Ecole Française d'Immunologie de cette époque se sont formés dans le laboratoire de Pierre GRABAR à l'Institut Pasteur et sous son égide.

- C'est en approfondissant l'étude de l'allotypie des immunoglobulines du lapin que Jacques OUDIN observa que certains des immunosérums qu'il obtenait ne reconnaissaient que les anticorps ayant servi à leur préparation. Ils ne reconnaissaient ni l'immunosérum préalablement épuisé en ces anticorps, ni les immunoglobulines prélevées avant toute immunisation sur le donneur de ces anticorps, ni encore les anticorps que ce donneur aurait pu produire contre un autre antigène, sans aucune parenté avec le premier. Toutes ces propriétés étaient très différentes de celles manifestées par les sérums anti-allotypiques. Les anticorps semblaient donc



posséder des spécificités antigéniques apparemment liées à leur fonction de combinaison avec un antigène et à sa spécificité. Ce fut l'**idiotypie des anticorps**. En usant d'une image certes fort schématique et sans doute réductrice et en employant le langage des bactériologistes généticiens de l'époque, c'était un peu comme si les spécificités allotypiques reflétaient une production constitutive alors que les spécificités idiotypiques, pour être perceptibles, nécessitaient généralement une sorte d'induction, celle provoquée en l'occurrence par l'immunisation. L'idiotypie des anticorps a ouvert une perspective magistrale à l'immunologie moderne. Puisque les anticorps, les anti-idiotypes, les anti-anti-idiotypes, etc., possédaient des idiotopes, l'idiotypie paraissait avoir vertigineusement augmenté la diversité des anticorps un peu, pour reprendre une représentation qui était chère à Jacques OUDIN, comme deux miroirs placés face à face et qui n'en finissent pas de se renvoyer leur image. Cela n'est pas sans rappeler le grand double miroir ovale, décrit par Guy DUPRÉ dans son ouvrage "*Comme un adieu dans une langue oubliée*", qui se dresse dans un temple japonais shintoïste consacré au culte des soldats morts pour la patrie et devant lequel, le 15 août 1945, l'empereur, qui renonçait à son ascendance divine, s'inclina une ultime fois et déposa un dernier rameau avant de le refermer à jamais, scellant ainsi son face à face infini. L'idiotypie a fourni le matériau de base à la conception élaborée par Niels JERNE des interactions entre idiotypes et anticorps anti-idiotypiques qui prévaut actuellement. Ici l'organisme paraît capable de diriger la capacité de reconnaissance de son système immunitaire vers certains de ses propres éléments, les idiotypes, afin d'assurer, dans des conditions non pathologiques, la régulation ou une partie de la régulation de leur expression.

On peut donc discerner deux périodes distinctes et indépendantes de créativité scientifique dans la carrière de Jacques OUDIN auxquelles rattacher les découvertes majeures qu'on peut porter à son actif. Dans la première, celle de l'analyse immuno-chimique en milieu gélifié, la démarche intellectuelle a été *a priori* : elle a précédé l'expérimentation. Dans la seconde, celle de l'allotypie des protéines et de l'idiotypie des anticorps, la démarche intellectuelle a été *a posteriori* : elle a suivi l'observation des faits.

Il allait en conséquence revenir à Jacques OUDIN, en particulier, de réconcilier la pensée de ces deux géants scientifiques que furent Jules BORDET et Paul EHRLICH. Jacques OUDIN montra qu'on pouvait distinguer trois sortes de spécificités antigéniques différentes sur une même molécule d'anticorps. Ce sont :

- les **spécificités isotypiques** qui sont communes à tous les individus de la même espèce animale (nous retrouvons ici Jules BORDET qui avait bien interprété les faits dont on disposait à son époque) ;
- les **spécificités allotypiques** qui reflètent, au niveau immunogénique, les variations alléliques des gènes de structure qui codent les isotypes ;

- les **spécificités idiotypiques** qui paraissent attachées à la fonction et à la spécificité des anticorps (c'est là Paul EHRLICH et il faut reconnaître la justesse du concept qu'il élaborait, même si son interprétation des résultats disponibles il y a cent ans n'était pas exacte).

- La postérité sera discourtoise à l'égard de Jules BORDET puisqu'elle optera pour les termes de complément et d'anticorps introduits par l'école allemande plutôt que pour ceux d'alexine et de sensibilisatrice qu'il proposa.

Voilà pour les sept années que Jules BORDET a passées à l'Institut Pasteur et qui, le moins qu'on puisse dire, furent bien remplies. A partir de 1901, Jules BORDET poursuivit sa carrière en Belgique, à la tête de l'Institut du Brabant. Alors qu'immunologie et bactériologie étaient étroitement imbriquées, il y découvrit, entre autres, le **bacille de la coqueluche** qui, en son honneur, fut appelé *Bordetella pertussis*. La réussite fut si complète et la filiation avec l'Institut Pasteur à Paris si évidente que Madame PASTEUR permit, dès 1903, que l'Institut du Brabant devînt l'Institut Pasteur du Brabant.

C'est vers cette époque que va s'achever cette rétrospective, malgré une incursion notable dans la période contemporaine qui fut fortement caractérisée par une accentuation marquée du réductionnisme due sans doute à la spécialisation de plus en plus prononcée des domaines investis, ce dont n'ont sûrement pas manqué de souffrir les expérimentateurs. C'est également vers cette époque, c'est-à-dire, au début du vingtième siècle, que l'on allait progressivement glisser de la constatation de l'immunité dans laquelle l'agent pathogène gardait la part prépondérante à l'étude des mécanismes qui la sous-tendent, c'est-à-dire à une discipline nouvelle : l'immunologie.

L'immunologie fut longtemps inféodée à la microbiologie dont elle était considérée comme la fille, un peu la fille aînée bien sûr comme il est dit dans une autre situation. Ainsi n'y eut-il longtemps qu'une section d'immunologie dans la Société Française de Microbiologie et des appendices relevant de l'immunologie dans le grand cours de microbiologie de l'Institut Pasteur. Mais on sait mieux actuellement le fabuleux papillon que recélait cette chrysalide dont la métamorphose n'est toujours pas achevée. La décennie à peine écoulée n'a pas été sans nous apporter bien des surprises et des émerveillements au sujet de la sophistication à laquelle ce système est parvenu. Par rapport à la création artistique qui est un élan individuel, la création scientifique s'apparente plutôt à l'œuvre de l'espèce car prise, reprise, remaniée et magnifiée de générations en générations. Il est courant qu'il faille qu'une chose se fane pour qu'un nouveau concept fleurisse. Force est de constater que, des phagocytes aux idiotypes, peu de choses se sont flétries dans l'apport de l'Institut Pasteur au développement de l'immunologie et l'impulsion qui en est résultée fut d'importance.



DE L'ANAPHYLAXIE À L'ALLERGIE

A PROPOS DU CENTENAIRE

DE LA DÉCOUVERTE DE L'ANAPHYLAXIE

(RICHET ET PORTIER) 1902-2002

Bernard DAVID

Professeur honoraire à l'Institut Pasteur

Le Professeur B. DAVID, Président honoraire de la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique, rappelle ici la biographie de Ch. RICHET (1850-1935) qu'il a présentée lors des Journées parisiennes d'allergologie 2002. Il développe ensuite les connaissances acquises depuis un siècle dans le domaine complexe de l'hypersensibilité immédiate et il précise le rôle du mastocyte en immunologie.

DE L'ANAPHYLAXIE A L'ALLERGIE

Peu après la découverte de l'anaphylaxie par RICHET et PORTIER en 1902, un autre néologisme fut proposé par VON PIRQUET en 1906, celui d' "allergie" correspondant à un type d'hypersensibilité paradoxale différent, observé lors de la réaction tuberculinique.

Les deux termes "anaphylaxie" et "allergie" créés à quelques années d'intervalle allaient, pendant longtemps, être à l'origine de bien des confusions en pathologie.

Cent ans plus tard, le succès expérimental de ce modèle scientifique passe presque inaperçu puisque la majorité des phénomènes d'hypersensibilité relevant du mécanisme anaphylactique s'applique désormais à l'allergie immédiate, ce qui occulte un peu l'histoire de la science.

Mais quel chemin parcouru depuis 1902 sur la connaissance actuelle des mécanismes cellulaires et moléculaires des maladies allergiques, depuis la date fatidique où le chien *Neptune* mourait d'un "choc anaphylactique". C'est le dernier terme qui nous reste pour célébrer la mémoire de Charles RICHET.

I - BIOGRAPHIE DE CHARLES RICHET (1850-1935), PRIX NOBEL DE MÉDECINE (1913)¹

Charles RICHET naquit à Paris le 26 août 1850. Il était le fils de François-Alfred RICHET (1816-1891) célèbre chirurgien, auteur d'un traité pratique d'anatomie médico-chirurgicale, livre de référence pour les étudiants en médecine de l'époque. Sa célébrité a même fait l'objet d'une peinture où on le voit soigner les blessés du siège de Paris à l'ambulance de la Comédie-Française. Cet exemple paternel

sera déterminant pour le choix de la carrière de Charles RICHET. En effet, après de solides études au lycée Bonaparte à Paris, il hésite entre deux penchants naturels issus de sa famille, à la fois littéraire et philosophique du côté maternel et médical, du côté paternel. Il opte en fin de compte pour la médecine, mais il développera cependant ses capacités d'écrivain tout au long de sa vie.

Etudiant à la faculté de médecine de Paris, il côtoie très tôt de grands pionniers de la neurologie moderne : Paul BROCA, Alfred VULPIAN et Jean-Martin CHARCOT, fondateur de l'Ecole de neurologie de la Salpêtrière, centre pilote pour l'étude des maladies du système nerveux. Passionné de neurophysiologie, attiré par la psychologie et notamment séduit par l'utilisation de l'hypnose en médecine, il publie en 1875, alors qu'il n'est encore que jeune interne, un mémoire sur le somnambulisme provoqué, marquant précocement son goût pour l'insolite.

En 1877, il soutient sa thèse de doctorat en médecine. Son mémoire intitulé : "*Etudes expérimentales en clinique sur la sensibilité*" porte sur la sensibilité des hystériques et ataxiques et sur la notion d'irritabilité nerveuse. Au Collège de France, plus proche de la recherche fondamentale, sous la direction de Jules MAREY, il généralise l'emploi des appareils graphiques dans l'étude des phénomènes de physiologie, créant la chronophotographie d'où dérive le cinéma.

Grâce aux conseils de Marcellin BERTHELOT, chimiste d'avant-garde et auteur de travaux sur la synthèse de composés organiques et la thermochimie, il s'intéresse à la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac. De plus, établissant un lien avec ses travaux sur le système nerveux, il évoque la notion d'un réflexe nerveux "réflexe psychique !", à l'origine de la sécrétion gastrique. Il n'imagine pas encore l'importance du phénomène qui sera exploité par le célèbre physiologiste russe Ivan PAVLOV (1849-1936) ! Un an plus tard, le 16 mai 1878, devant Paul BERT qui vient de remplacer Claude BERNARD au Collège de France, Charles RICHET soutient sa thèse de doctorat ès Sciences sous le titre : "*Du*

¹ Journées parisiennes d'allergologie 2002



suc gastrique chez l'homme et chez les animaux". L'année suivante, ce travail sera récompensé par le prix de physiologie expérimentale de l'Académie des sciences.

La même année, il est nommé professeur agrégé d'anatomie et de physiologie et dédie une nouvelle thèse sur les circonvolutions cérébrales à Paul BROCA et à Jean-Martin CHARCOT. Son parcours scientifique éclectique s'enrichira à chaque étape au contact des grands noms de la médecine et de la science de son époque. Très influencé par les deux savants français les plus célèbres de cette fin du XIXe siècle, Claude BERNARD et Louis PASTEUR, il fait siennes les idées novatrices qui vont de la médecine expérimentale à l'immunité anti-infectieuse.

En 1887, Charles RICHEL est nommé professeur à la faculté de médecine de Paris. Comme il le souligne lors de son cours inaugural, il n'a pas oublié sa vocation première et s'oriente vers des thèmes plus médicaux impliquant la physiologie, la pathologie expérimentale, la sérothérapie, l'alimentation et l'hygiène. Il entreprend alors des travaux sur la **sérothérapie**, déjà initiés en 1884 avec Jules HÉRICOURT, son collaborateur, qui dureront une quinzaine d'années. Il imagine ainsi l'hémothérapie en injectant du sang d'un animal immunisé à un animal neuf. Les essais thérapeutiques exercés sur l'homme menèrent à un échec car le choix de cette étude ne fut pas très heureux puisqu'il portait sur un sujet tuberculeux. Ses premiers travaux de "sérothérapie" profitèrent cependant à plusieurs grands noms de la science dont Emil VON BEHRING et KITASATO qui préconiseront la sérothérapie contre la diphtérie en 1890, mise en application peu après par Emile ROUX et YERSIN (1894).

Mais, de tous les travaux qui contribuèrent à la renommée de Charles RICHEL, la mise en lumière de l'**anaphylaxie** en 1902 restera la grande découverte du début du siècle. L'importance pratique de celle-ci aura un retentissement considérable. Après Louis PASTEUR et Claude BERNARD en France et Robert KOCH en Allemagne, un nouveau chapitre de la médecine scientifique s'ouvrait sur des horizons jusque-là méconnus : les notions d'hypersensibilité, la naissance de l'immunologie, le concept d'allergie et toute l'immunopathologie qui en découle, notamment l'asthme, l'urticaire, le coryza, jusqu'à l'auto-immunité. Ses travaux trouvent leur consécration en 1913, où il reçoit la haute récompense du prix Nobel de médecine. Déjà membre de l'Académie de médecine dès 1898, il est élu quelques semaines après à l'Académie des sciences, alors que son accession avait été refusée à cinq reprises. Il en deviendra le président en 1933. C'est Paul PORTIER le co-découvreur de l'anaphylaxie, qui le remplacera après sa disparition, en 1935.

Chercheur et découvreur, physiologiste, pharmacologiste et en fin de compte biologiste, il est véritablement le disciple de Claude BERNARD, dans l'épanouissement de la médecine expérimentale. Ses deux grandes inventions sur la sérothérapie et l'anaphylaxie ont largement contribué à l'évolution de la thérapeutique moderne.

Mais Charles RICHEL ne fut pas seulement un éminent savant, il était aussi un homme érudit, passionné de littérature et de philosophie et de ce que l'on appelle aujourd'hui les sciences humaines. Son personnage brille de mille facettes et contribue à l'essor du XXe siècle. Jugeons-en plutôt : pionnier de l'aviation, il construit avec l'ingénieur Victor TATIN un appareil à voiles battantes. Ce monoplace s'élèvera, pour la première fois au Havre le 13 octobre 1890, en parcourant 870 mètres pour finalement s'écraser au bord de la falaise ! (Rappelons que c'est le 9 octobre 1890 que Clément ADER réussit à décoller avec sa machine "Eole", mais que c'est en 1897 qu'il fait un bond de 300 mètres avec son "avion"). L'apparition de cette technologie "nouvelle" ne lui fit pas oublier ce pour quoi il était extrêmement doué : l'écriture. Fabuliste, dramaturge, historien, il écrit de nombreux ouvrages (fables, romans, pièces de théâtre, poèmes) dont un roman pamphlétaire "*L'homme stupide*", des "*Fables pour mon fils*" empreintes d'une grande tendresse, des portraits malicieux qui figurent dans la "*Physiologie du savant*", une "*Histoire de la civilisation*", véritable plaidoyer en faveur de la paix, un drame en vers, "*Circé*", interprété par Sarah BERNHART, et une autre pièce en vers intitulée "*Socrate*", etc. Philosophe, il publie un essai sur les "*Causes finales*", en collaboration avec SULLY-PRUD'HOMME. Enfin, humaniste et très épris de justice, il croit aux vertus de la science, comme facteurs de délivrance de la servitude humaine et fait découvrir l'évolution de la société dans son "*Abrégé d'histoire générale*". Il déplore, *a contrario*, que le progrès scientifique soit utilisé pour la destruction guerrière. Un dernier aspect de cet esprit universel que représentait Charles RICHEL était son penchant pour des disciplines embryonnaires comme la psychologie humaine et la psychologie comparée. Il affirmait que les phénomènes psychiques, comme les phénomènes psychologiques, étaient d'ordre physicochimique. Sa curiosité sur l'essence même de l'être humain l'amena à s'intéresser de manière de plus en plus approfondie aux phénomènes de télépathie et de prémonition, jusqu'à fonder une "métapsychie" objective. Faut-il préciser qu'il fut abusé, de même qu'Olivier LODGE et William CROOKES, par des charlatans pratiquant le spiritisme... Cette intrusion dans ce monde de l'occultisme avant que naisse beaucoup plus tard la parapsychologie ternit quelque peu, hélas, sa notoriété au sein de scientifiques rationalistes peu enclins à oublier les erreurs... des autres ! Et pourtant, on se doit d'effacer complètement cette petite ombre quand on considère l'homme intelligent, créatif, généreux et humaniste que fut Charles RICHEL. Scientifique et médecin digne de la lignée des Louis PASTEUR et Claude BERNARD, il a, par son courage et sa noblesse de caractère, œuvré pour le bien de l'humanité non seulement par une découverte unique qu'est l'anaphylaxie en ce début de siècle, mais aussi par son action militante en faveur de la justice sociale, de la santé pour tous et de la paix dans le monde.



EXTRAITS DU LIVRE DE CHARLES RICHEL : "L'ANAPHYLAXIE"

"L'anaphylaxie signifie le contraire de la protection (phylaxie). C'est le mot que j'ai créé en 1902 pour désigner la curieuse propriété que possèdent certains poisons d'augmenter, au lieu de diminuer, la sensibilité de l'organisme à leur action.

Le premier mémoire où une description méthodique du phénomène essentiel ait été donnée, date du 15 février 1902. Ce travail établissait ceci, qui est la base même de l'anaphylaxie, qu'une substance, insuffisante à tuer ou même à rendre malade un animal normal, détermine des accidents foudroyants et mortels chez un animal qui, longtemps auparavant, avait reçu cette même substance. Nous avons, dès ce premier travail, pu prouver que l'accumulation ne peut être invoquée comme cause ; car, au bout de trois, quatre ou cinq jours, il n'y a pas d'anaphylaxie : il faut attendre au moins deux ou trois semaines pour qu'elle apparaisse. Ces deux éléments : sensibilité plus grande à un poison par l'injection antérieure de ce même poison, et période d'incubation nécessaire, constituent les deux conditions essentielles et suffisantes de l'anaphylaxie.

[...] Les travaux ultérieurs de divers savants, de 1903 à 1910, ont étendu énormément le domaine de l'anaphylaxie. Je mentionnerai brièvement les principaux résultats obtenus :

1. Plusieurs injections premières de sérum normal développent, chez l'animal qui les a reçues, un état anaphylactique. Il n'est donc pas besoin d'une toxine pour créer l'anaphylaxie. L'anaphylaxie est consécutive à l'injection de substances non toxiques, inoffensives ; il suffit qu'elles soient de nature albuminoïde (ARTHUS, 1903).
2. Les accidents observés chez l'homme, à la suite des injections de sérum, sont des phénomènes d'anaphylaxie (PIRQUET et SCHICK, 1903).
3. Une seule injection de sérum antitoxique amène l'anaphylaxie pour une injection seconde de sérum normal, même quand la dose de cette injection seconde est extrêmement faible (Theobald SMITH, 1906), fût-ce de 0^{cc}, 00001 (ROSENAU et ANDERSON, 1906). Le sérum normal a tout à fait les mêmes effets, en injection première, que le sérum antitoxique (OTTO, 1906).
4. On peut, par des injections intercurrentes, faire disparaître l'état anaphylactique (OTT, 1906). C'est l'anti-anaphylaxie (BESREDKA et STEINHARDT, 1906).

[...] Il y a une anaphylaxie passive ; c'est-à-dire que le sang des animaux anaphylactisés, injecté à des animaux normaux, leur confère l'anaphylaxie après un grand nombre d'injections (NICOLE, 1907), voire après une seule injection première (C. RICHEL, 1907).

8. On peut réaliser l'anaphylaxie in vitro en mélangeant le sérum des animaux avec l'antigène ; ce qui détermine (dans certains cas) des accidents anaphylactiques foudroyants (C. RICHEL, 1907).

[...] On me permettra ici d'indiquer brièvement par quelles séries d'expériences et d'inductions nous sommes

arrivés à découvrir ce phénomène. Dans le cours d'une croisière faite sur le yacht du prince Albert de Monaco, le prince et G. RICHARD conseillèrent à P. PORTIER et à moi d'étudier les propriétés toxiques des Physalies qu'on rencontre dans les mers australes. Alors, sur le yacht même du prince, nous fîmes quelques expériences qui prouvèrent que l'extrait aqueux ou glycéro-glycériné des filaments de la Physalie est extrêmement toxique (pour des canards et des lapins). Revenu en France, et ne pouvant me procurer des Physalies, je pensai à étudier comparativement les tentacules des Actinies qu'on peut se procurer en abondance (Célestérés qui, à certains égards, se rapprochent des Physalies). Grâce à l'obligeance de Y. DELAGE, je pus avoir une grande quantité d'actinies venant de Roscoff ; les tentacules, coupés au ras du corps, étaient mis dans de la glycérine, et nous pouvions avoir ainsi à Paris plusieurs litres d'un liquide extrêmement toxique, la glycérine ayant dissous les principes actifs des tentacules de l'actinie.

En cherchant à déterminer la dose toxique de liquide, nous vîmes tout de suite qu'il faut attendre quelques jours pour conclure ; car beaucoup de chiens ne meurent que le 4^e et 5^e jour, ou même plus tard. Nous gardâmes donc les chiens qui avaient été injectés par une dose insuffisante et par conséquent n'étaient pas morts ; car nous voulions les faire servir à une seconde expérience après qu'ils seraient complètement rétablis. C'est alors que se présenta un fait imprévu. Ces chiens guéris étaient d'une sensibilité extraordinaire et succombaient à des doses faibles, en quelques minutes.

L'expérience caractéristique, celle qui m'a présenté le phénomène dans toute son indiscutable netteté, a été faite sur le chien Neptune. C'était un chien exceptionnellement vigoureux et bien portant. Il avait reçu d'abord 0,1 de liquide glycéro-glycériné sans être malade. Vingt-deux jours après, comme il était en excellente santé, je lui injecte la même dose de 0,1. Alors aussitôt quelques secondes après que l'injection a été terminée, il est extrêmement malade ; la respiration devient angoissée, haletante. Il peut à peine se traîner, se couche sur le flanc, est pris de diarrhée et de vomissements sanguinolents. La sensibilité est abolie et il meurt en vingt-cinq minutes".

II - L'ALLERGIE EN 2002

Actuellement, l'allergie désigne un état d'hypersensibilité dont le mécanisme initial appartient à une réponse immunitaire normale, mais qui, sous l'effet de multiples facteurs, est mal contrôlée et déséquilibrée. Parmi les facteurs qui vont créer cet emballement du système immunitaire avec une réponse exacerbée, les cytokines jouent un rôle essentiel dans l'établissement de cette hypersensibilité et de son expression démesurée qui conduit à la pathologie inflammatoire d'origine allergique.

On distingue plusieurs états d'hypersensibilité dont deux représentent la quasi totalité de l'expression



pathologique de l'allergie. L'**hypersensibilité immédiate** qui est la forme d'allergie la plus fréquente a, comme support immunologique essentiel, l'induction et la synthèse d'**immunoglobulines E (IgE)** spécifiques contre des allergènes de notre environnement. On regroupe, sous le nom d'anaphylaxie et de maladies atopiques toutes les manifestations cliniques liées aux phénomènes d'hypersensibilité immédiate dépendante de la production d'IgE. Cependant, le terme d'anaphylaxie correspond à un mécanisme physiopathologique, sans connotation héréditaire (choc anaphylactique aux venins d'hyménoptères) tandis que le concept d'atopie se définit comme une aptitude génétique particulière à produire des IgE en excès contre diverses substances naturelles de l'environnement atmosphérique (pollen, moisissures), domestique (acariens, blattes, grands et petits mammifères), ou professionnel et contre les aliments avec comme conséquence des allergies respiratoires (asthme, rhinites), cutanées (urticaires, eczéma atopique), ophtalmiques et digestives. Le deuxième type d'**hypersensibilité dite retardée** est principalement représenté par l'allergie de contact. Cette hypersensibilité différée à **médiation exclusivement cellulaire**, sans production d'anticorps, est provoquée par des haptènes qui se combinent aux protéines constitutives de l'organisme pour sensibiliser les lymphocytes T par l'intermédiaire des cellules de Langerhans. Cliniquement, elle correspond chez l'homme à l'eczéma ou dermatite de contact. Toute substance rencontrée au cours de la vie domestique (lessives, cosmétiques) ou professionnelle (ciments, teintures, métaux) dont l'application sur le derme est répétitive, est susceptible d'induire une dermatite de contact.

Le point commun entre l'hypersensibilité immédiate (production d'IgE) et retardée (cellulaire) réside dans l'installation d'un état hypersensible. La première phase dite de sensibilisation par un allergène se déroule de manière silencieuse et ne provoque aucun symptôme. C'est seulement après réintroduction de l'allergène et le plus souvent par des stimulations ultérieures répétitives que la deuxième phase réactionnelle apparaît.

Seule l'allergie relevant de l'**hypersensibilité immédiate** est abordée dans le développement qui suit.

A - MÉCANISMES DE L'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

La plupart des manifestations allergiques relèvent de l'hypersensibilité immédiate dépendante de la synthèse d'IgE

(80 %, dont plus des trois quarts sont des affections respiratoires) et ont fait l'objet des travaux les plus approfondis, tant en expérimentation humaine que sur des modèles animaux et, ce, depuis la découverte des IgE en 1966 par K. ISHIZAKA. L'allergie s'est donc intégrée dans l'immunologie moderne par le biais de la réponse immunitaire, et comme telle, obéit aux lois qui régissent le système immunitaire dont les cytokines orchestrent la partition.

Les mécanismes qui conduisent à l'établissement d'un état allergique et à la survenue d'une réaction inflammatoire d'hypersensibilité immédiate se déroulent en deux phases bien distinctes.

- La première s'applique à l'induction d'IgE spécifiques par un allergène au cours d'un processus de sensibilisation qui est fortement influencé par les conditions d'immunisation et des facteurs génétiques.
- La deuxième phase apparaît après la réintroduction de l'allergène spécifique qui se complexe à l'IgE fixée aux cellules dont l'activation va provoquer la réaction allergique proprement dite. Classiquement, on attribue aux mastocytes et aux basophiles l'apanage du premier maillon de la réponse allergique : après le pontage des IgE par l'allergène, leurs récepteurs FcεRI s'agrègent (dimérisation), ce qui initie les modalités de transduction des signaux intracellulaires impliqués dans la libération de médiateurs inflammatoires comme les amines vasoactives (histamine, bradykinine), les métabolites lipidiques (prostaglandines D2, leucotriènes C4) et des cytokines (figure 1) [1].

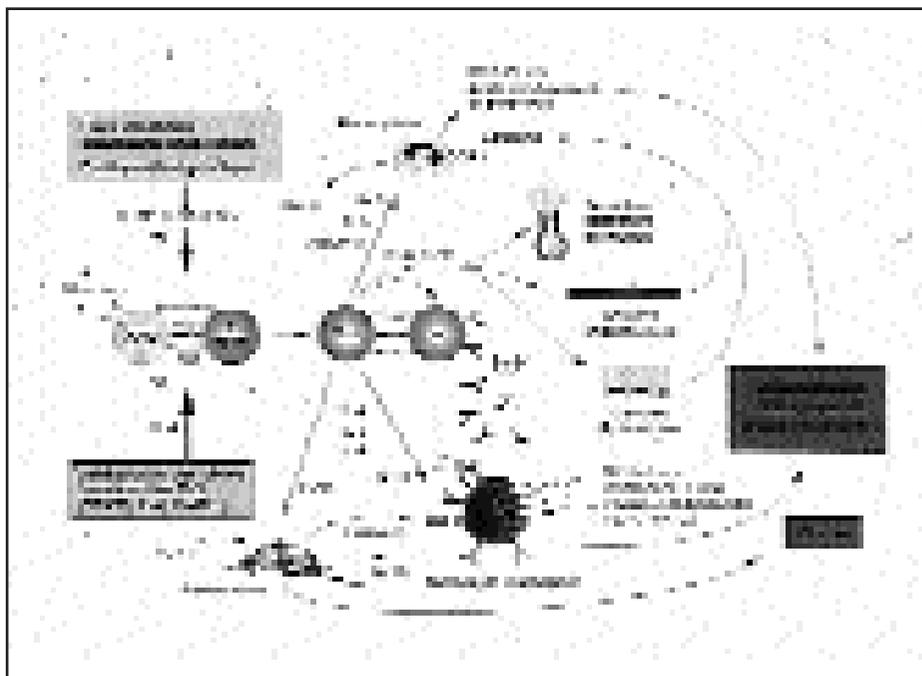


Figure 1 :
Mécanismes fondamentaux de l'allergie
ou hypersensibilité immédiate ou anaphylactique



1 - Induction et synthèse d'IgE

L'IgE est la classe d'immunoglobulines dont le taux de production est normalement le plus faible, mais qui peut s'accroître d'un facteur considérable (> 100) en cas d'atopie ou d'infection parasitaire. C'est une immunoglobuline monomérique de 190 kDa, composée de 2 chaînes légères (χ ou λ) unies à 2 chaînes lourdes (ϵ) fortement glycosylées comportant 4 domaines ($C\epsilon_1$, $C\epsilon_2$, $C\epsilon_3$, $C\epsilon_4$). Elle est induite au cours de la réponse immunitaire par l'activation du gène $C\epsilon$, suite à la coordination de plusieurs facteurs de transcription après activation des lymphocytes B et T par l'allergène. En premier lieu, l'engrènement entre le récepteur CD40 du lymphocyte B et son ligand CD40L (ou CD 154) exprimé sur le lymphocyte T induit le NF- κ B, qui, conjointement à l'interaction de l'IL-4 ou de l'IL-13 avec leurs récepteurs respectifs, contrôlent la transcription du gène $C\epsilon$ aboutissant à la synthèse d'IgE [2, 3, 4].

L'orientation de la commutation vers l'IgE due à l'activation transcriptionnelle du gène $C\epsilon$ revient essentiellement à l'IL-4 et à l'IL-13. Celle-ci partage un certain degré d'homologie avec l'IL-4 (existence d'une chaîne commune aux récepteurs de ces deux cytokines et de facteurs de transcription, tel que STAT 6, mais est 2 à 15 fois moins efficace [5]. A côté du récepteur membranaire pour l'IL-4 (IL-4R), il existe également une forme circulaire soluble, qui peut inhiber la commutation isotypique vers l'IgE en bloquant la liaison IL-4/IL-4R ; ceci a été vérifié expérimentalement à l'aide d'un récepteur soluble recombinant.

Si d'autres cytokines peuvent interférer dans la régulation générale de l'IgE une fois sécrétée, elles ne semblent pas avoir d'action directe sur la commutation isotypique, mais plutôt sur l'effet activateur de l'IL-4 sur le gène $C\epsilon$ dans un sens amplificateur (TNF- α) ou inhibiteur (TGF- β). Par contre, l'invalidation du gène de STAT 6 abolit la réponse IgE, ce qui démontre le rôle irremplaçable de l'IL-4 et de l'IL-13. Enfin, l'interféron (IFN) γ ou l'IL-10 inhibent l'effet de l'IL-4 et de l'IL-13. D'autres molécules de co-stimulation peuvent intervenir soit pour permettre une synthèse accrue d'IgE (avec interaction des molécules CD23 et C21), soit pour activer efficacement les lymphocytes T afin de produire des cytokines dont l'IL-4 après interaction des molécules CD86/CD80 avec le récepteur CD28 du lymphocyte T [6].

2 - Cytokines et régulation de la production d'IgE

Après contact cellulaire entre les cellules présentatrices d'antigènes (APC pour *Antigen presenting cell*) et les lymphocytes T $CD4^+$ d'une part et les effets conjugués des différents signaux sur la commutation isotypique d'autre part, il s'établit une polarité Th1 ou Th2, qui contrôle la synthèse d'IgE en agissant de façon agoniste ou antagoniste [7]. L'origine du dérèglement et de l'emballage du système IgE n'est pas facile à déterminer.

Il a été établi que le profil Th1 était impliqué dans l'hypersensibilité retardée avec sécrétion d'IFN- γ tandis que le profil Th2 favorisait la synthèse d'IgE, en produisant des cytokines telles que l'IL-4 et l'IL-13 à l'origine du mécanisme de l'hypersensibilité immédiate [8]. Différentes cytokines sécrétées par diverses populations cellulaires sont susceptibles à la fois d'influencer la polarité de cellules T et d'être synthétisées par ces mêmes cellules, créant un phénomène d'entraînement autorégulé (ou dérégulé), ce qui explique l'orientation accrue vers les Th2 et la continuité ou l'extinction de la réponse IgE (Fig. 2).

Ainsi, l'IL-4 induisant l'IL-4 conditionne un polarisation croissante des cellules T avec maintien d'une sécrétion spontanée permanente d'IgE par les lymphocytes B. L'IL-4 et l'IL-13 agissent positivement de concert sur la synthèse d'IgE, d'IgG4 et sur l'expression du CD23 (Fc ϵ RII) par les lymphocytes B. L'IL-6 et l'IL-5 favorisent également la synthèse d'IgE par les lymphocytes B, mais à un moindre degré. La régulation positive par les effets discrets de l'IL-4, de l'IL-13, de l'IL-6 et de l'IL-5 est contre balancée par l'action de l'IFN- γ qui inhibe la synthèse d'IgE induite par l'IL-4 et l'expression du CD23. D'autres cytokines peuvent participer à un éventuel contrôle de la population d'IgE. Par exemple, l'IL-10 et l'IL-12 dont les modes d'action sont un peu particuliers. L'IL-10 inhibe la production d'IgE induite par l'IL-4 et aussi la production d'IFN- γ par les lymphocytes humains. L'IL-12 en revanche (anciennement NK-CSF ou *natural killer cell stimulatory factor*) est exclusivement un facteur de régulation négative sur la synthèse d'IgE car elle induit fortement la sécrétion d'INF- γ par les cellules NK et les lymphocytes T et influence la maturation des lymphocytes T naifs en effecteurs de type Th1. Il existe des relations très complexes entre l'IL-12 et l'IL-10 et il a été montré que l'IL-12 induirait, en synergie avec l'IL-2, la production d'IL-10 par les cellules NK et que l'IL-10 produite par les lymphocytes T stimulés par l'IL-12, aurait un effet inhibiteur sur la réponse induite par cette même IL-12, en tant que rétrocontrôle négatif. Enfin, l'IL-15, en synergie avec de fortes doses d'IL-12, augmenterait *in vitro* la fréquence des T $CD4^+$ naïves à générer de l'INF- γ .

3 - L'IgE et ses récepteurs

Les effets biologiques de l'IgE s'exercent par l'intermédiaire de récepteurs. L'IgE a deux types de récepteurs : Fc ϵ RI et Fc ϵ RII (ou CD23), qui diffèrent par leur affinité, et leur expression à la surface de différents lignages cellulaires. Les cellules cibles de l'IgE ont un rôle d'effecteurs dans la réponse allergique, mais concourent aussi à la régulation de la production des IgE.

a) Le récepteur de type I ou Fc ϵ RI (fig 3)

Les IgE présentes dans le milieu extra-cellulaire sont captées par les récepteurs Fc ϵ RI. La liaison implique exclusivement les domaines $C\epsilon_3$ de l'IgE, mais les domaines $C\epsilon_4$ permettent l'adoption d'une conformation stable grâce à

leurs contacts transversaux [9].

Le $RFc\epsilon 1$ possède trois sous-unités α , β et γ . La glycoprotéine α se lie à l'IgE et les chaînes β et γ sont impliquées dans la transmission du signal de la manière suivante : l'homodimère $\gamma 2$ joue un rôle essentiel dans la délivrance du signal et assure l'acheminement du récepteur à sa surface ; la protéine β amplifie l'expression et la capacité de signalisation du récepteur. Ces deux chaînes possèdent dans leur partie intracytoplasmique des motifs de signalisation caractérisés par des résidus tyrosine et leucine appelés ITAM (*Immune recognition receptor Tyrosine based Activation Motif*), présents également dans d'autres récepteurs impliqués dans la reconnaissance antigénique (TCR, BCR).

Le tétramère $\alpha \beta \gamma 2$ des $Fc\epsilon RI$ est exprimé constitutivement à forte densité sur tous les mastocytes et sur tous les polynucléaires basophiles. Le trimère $\alpha \gamma 2$ apparaît à plus faible densité sur des cellules dendritiques, des mastocytes, macrophages, éosinophiles plaquettes et cellules épithéliales des muqueuses. La première étape de l'activation mastocytaire dépend de l'agrégation des récepteurs $Fc\epsilon RI$ spécifiques couplés à leurs allergènes. On distingue trois étapes d'activation conduisant à la sécrétion des médiateurs responsables des symptômes d'origine allergique (figure 4) [10].

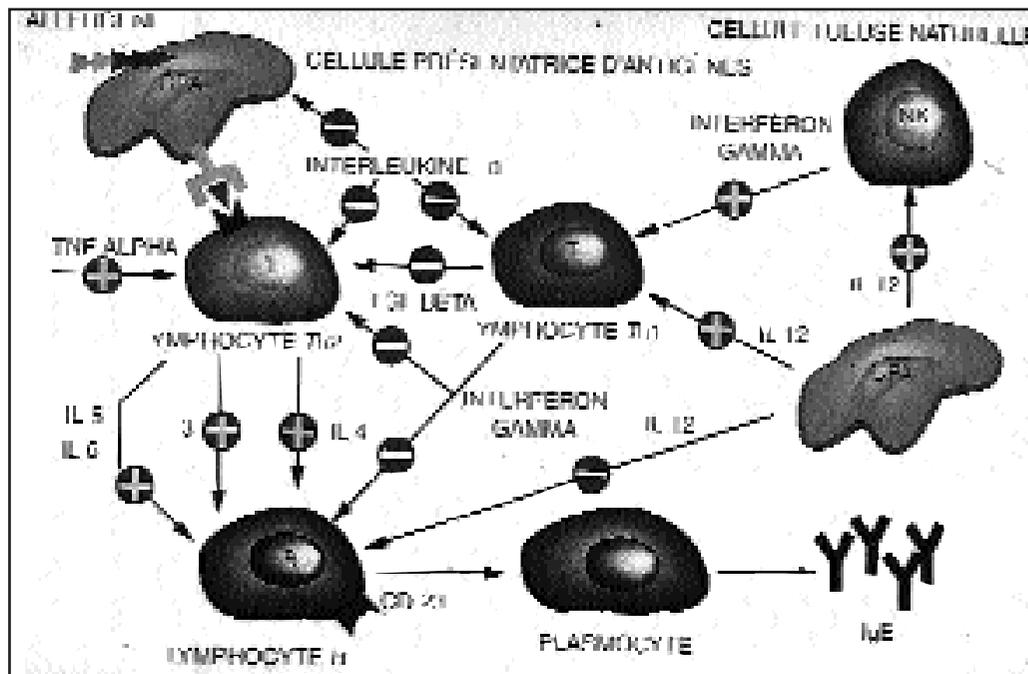


Figure 2 : Un réseau imbriqué de cytokines impose la différenciation des lymphocytes T naifs en lymphocytes Th1 ou Th2.

Les interleukines 13 et 4 favorisent (signes +) la voie Th2 et la production, par les lymphocytes B, des immunoglobulines E, des immunoglobulines G responsables des réactions allergiques.

Au contraire, l'interleukine 12 et l'interféron gamma favorisent la voie Th1. Ce dernier inhibe (signes -) la synthèse des immunoglobulines E. D'après B. David, Pour la Science, octobre 2000

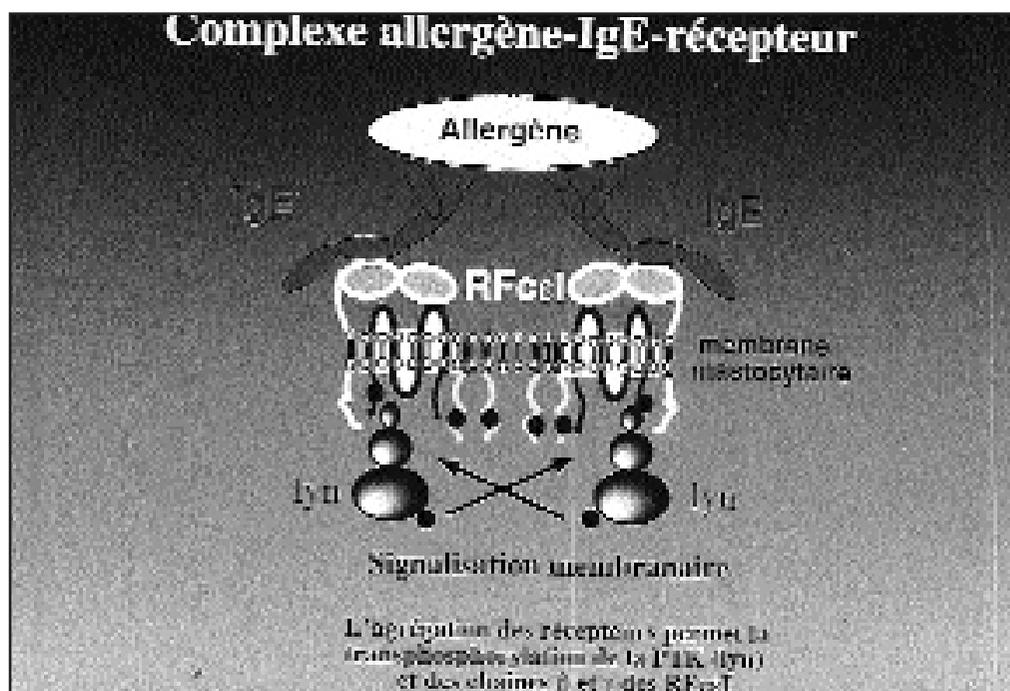


Figure 3 : Récepteurs de haute affinité pour l'IgE ($Fc\epsilon RI$ ou $RFc\epsilon I$)



1) Etapes d'activation conduisant à l'exocytose

Le terme d'exocytose décrit le mécanisme par lequel les cellules eucaryotes déchargent le contenu de leurs granules cytoplasmiques à l'extérieur. Ce processus peut être un processus constitutif, mais dans certaines cellules, l'exocytose est le résultat d'une stimulation spécifique. Alors que de nombreuses cellules stimulées libèrent, en général, seulement une petite proportion de leur contenu granulaire vers l'extérieur (p. ex. relargage des neurotransmetteurs), les mastocytes et les basophiles se distinguent par une libération de la quasi totalité de leur contenu granulaire (histamine, enzymes, kinines...). Deux mécanismes semblent être essentiels pour l'exocytose après stimulation antigénique du récepteur. Le premier est l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire par une entrée accrue d'ions extracellulaires. En présence d'EGTA, un chélateur de Ca^{2+} , la libération des médiateurs préformés n'a pas lieu. Le deuxième événement essentiel est l'implication de la Protéine Kinase C (PKC). Un inhibiteur spécifique de celle-ci, le composant Ro 31-7549, inhibe l'exocytose déclenchée par l'antigène. Le rôle de certaines protéines G dans l'exocytose est suggéré par des expériences démontrant qu'un activateur spécifique de protéines G, le GTP- γ S ou des peptides correspondant à la région effectrice de Rab3a, peuvent induire la dégranulation. Néanmoins, la relation de ces événements avec les étapes biochimiques déclenchées par une stimulation antigénique reste à déterminer.

2) Mécanismes d'activation menant à la synthèse de médiateurs lipidiques : Prostaglandines (PG) et leucotriènes (LT).

La production de médiateurs lipidiques tels que la PGD₂ et le LTC₄ est un deuxième phénomène important dans les mécanismes d'hypersensibilité immédiate. Ces médiateurs sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique, *via* soit la 5-Cyclo-Oxygénase soit la 5-Lipo-Oxygénase. L'acide arachidonique est obtenu par clivage à partir de phospholipides membranaires après action de la phospholipase A₂ (PLA₂).

Expérimentalement, à partir d'une lignée mastocytaire de rat (RBL), la stimulation par l'antigène augmente rapidement l'activité de la PLA₂ et un activateur de protéine G, le GTP- γ S, montre une synergie avec l'action de l'antigène. L'augmentation de cette activité est indépendante des ions Ca^{2+} . Néanmoins, ceux-ci semblent être indispensables pour la translocation de la PLA₂ du cytosol vers son site d'action, la membrane cellulaire.

3) Mécanismes cellulaires menant à la production de cytokines

Comme bon nombre de populations cellulaires, les mastocytes et les basophiles peuvent également produire un grand nombre de cytokines telles que l'IL-3, l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-13, l'IFN- γ , le GM-CSF et le TNF- α . Le spectre des cytokines produites dépend des lignées examinées et du stade de différenciation. Les basophiles sont une source majoritaire d'IL-4 alors que le spectre des cytokines produites par les mastocytes semble plus large.

En ce qui concerne le TNF- α , il peut être non seulement synthétisé après une stimulation antigénique, mais il est également préformé et présent de manière constitutive dans les granules. Cette cytokine est ainsi disponible très rapidement sans nécessité de néosynthèse. Il est important de constater que les mastocytes et les basophiles étant une source importante de l'IL-4, elles jouent donc un double rôle dans le mécanisme allergique à la fois au cours de la réaction inflammatoire traditionnelle et dans la réponse immunitaire en amplifiant la synthèse d'IgE. De plus, il s'est

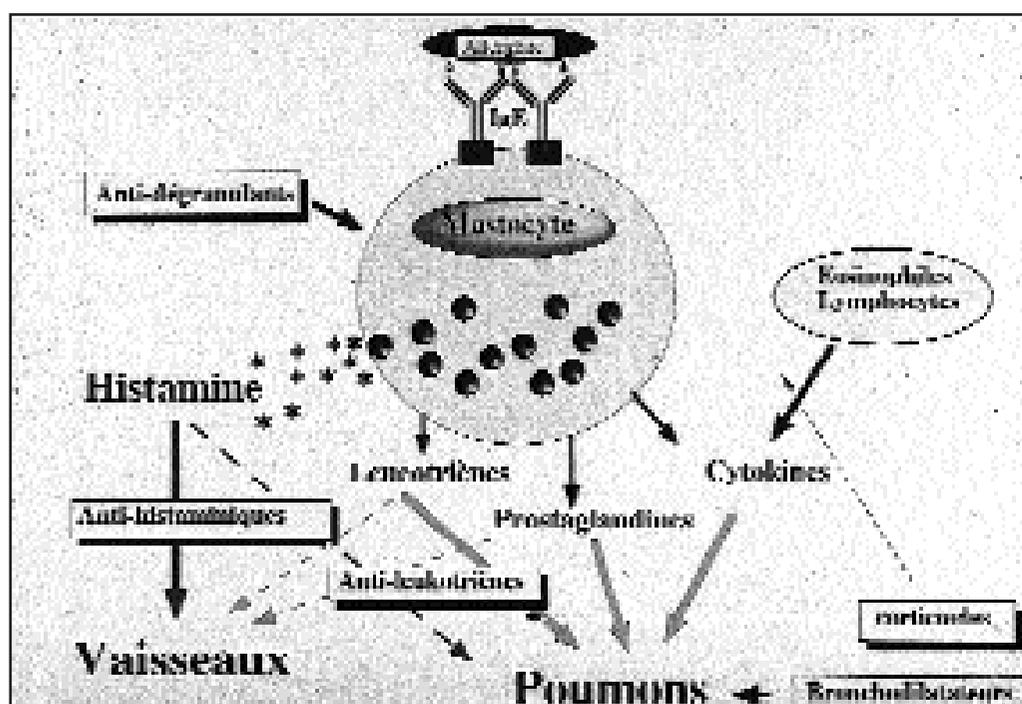


Figure 4 : Mastocyte : libération des médiateurs et niveau d'intervention pharmacologique



avéré que le mastocyte, comme nous l'avons démontré, se comporte comme une cellule présentatrice d'antigènes (APC) [11].

b) Récepteur de type II : FcεRII ou CD23 (Fig. 5)

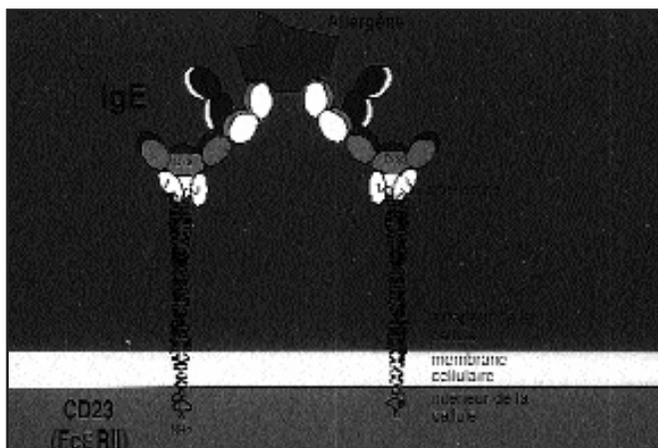


Figure 5 :
Récepteur de faible affinité pour l'IgE (FcεRII ou CD23)

C'est une glycoprotéine (45 kDa) transmembranaire dont la partie extracellulaire est caractérisée par un domaine de type lectine C à 3 têtes (trimère) [12]. Le motif de liaison à l'IgE dépend d'une boucle calcium-dépendante utilisant 2 des 3 têtes lectiniques, prévenant ainsi le clivage protéolytique qui libère le CD23 soluble (CD23s). Il existe 2 isoformes dont l'une, CD23a est constitutivement exprimée sur les lymphocytes B et l'autre, CD23b, est induite en particulier par l'IL-4 dans les populations cellulaires telles que le lymphocyte T, cellule de Langerhans, monocyte, macrophage, plaquette et éosinophile. Contrairement au FcεRI, le CD23 a une faible affinité pour l'IgE, qu'il soit sous forme fixée ou soluble, mais il pourrait jouer un rôle dans la régulation de l'IgE.

L'interaction du CD23 et du CD21 a été impliquée dans la réponse des cellules B par l'antigène aussi bien que dans la réponse IgE après stimulation par l'IL-4 (fig. 6). Le rôle précis du CD23 sur la production de l'IgE n'est pas encore élucidé et il semble difficile d'extrapoler les résultats expérimentaux obtenus chez l'animal concernant la régulation négative du CD23s sur la production d'IgE [13]. De récentes observations ont cependant montré que l'inhibition du clivage protéolytique du CD23 humain entraînait non seulement une absence de libération du CD23s mais aussi une inhibition de la synthèse d'IgE. D'autre part, il a été également montré que l'expression du CD23 sur les lymphocytes B induits par l'allergène était réduite après désensibilisation. Tout ceci laisse supposer que d'éventuels inhibiteurs du CD23 pourraient être des candidats potentiels pour des thérapeutiques futures visant à moduler la synthèse d'IgE chez des patients allergiques. Il reste cependant de nombreux points obscurs concernant le(s) mécanisme(s) réel(s) d'intervention du CD23.

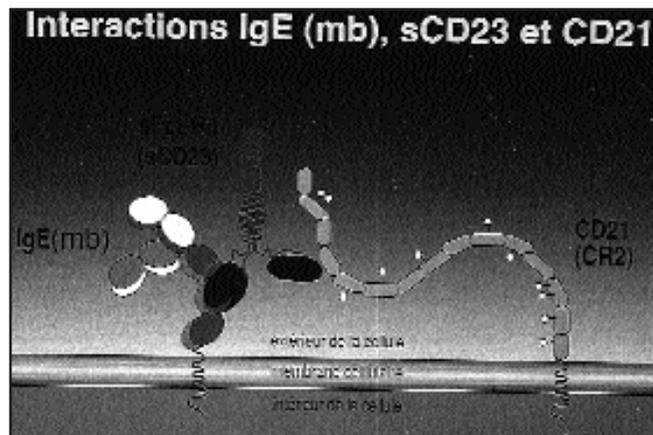


Figure 6 :
Interaction CD23 - CD21

En résumé, l'IgE et ses récepteurs sont au centre d'un réseau régulateur qui contrôle la réactivité allergique (par l'asservissement de l'expression des récepteurs au taux d'IgE) et la production des IgE (par la présentation facilitée de l'allergène et par les cytokines (IL-4, IL-13) sécrétées par les cellules effectrices de l'allergie). La synthèse de l'IgE induite par l'IL-4 et l'IL-13 est réprimée par les IFNs ($\alpha 1$, $\beta 1$, γ) et amplifiée ou diminuée d'une part par les effets agonistes et antagonistes de nombreuses cytokines et, d'autre part, par la dynamique de ces deux catégories de récepteurs FcεI et FcεII. D'autres événements sont susceptibles de moduler également la réponse IgE. Par exemple, les IgE peuvent faciliter la capture et la présentation de l'allergène pour induire une réponse de rappel. C'est ainsi que les cellules dendritiques, par l'intermédiaire de leurs récepteurs FcεRI captent les IgE qui, une fois complexées avec l'allergène, vont s'internaliser dans le compartiment d'endocytose et permettre, après dégradation de l'allergène, la présentation d'un peptide allergénique associé au HLA d'un lymphocyte T porteur d'un récepteur T spécifique. Il en est de même avec le lymphocyte B dans le ganglion lymphatique où cette fois, c'est par le biais du récepteur FcεRII CD23 que l'allergène va être capté [14]. Enfin, le mastocyte lui-même peut assurer la présentation d'un allergène, soit par endocytose directe, soit par un complexe allergène-IgE spécifique lié au FcεRI fixé à la membrane mastocytaire [15]. Tous ces mécanismes s'effectuent généralement dans le ganglion lymphatique, mais ils s'exercent également dans les tissus non lymphoïdes au niveau des muqueuses. En cas d'exposition aérienne ou digestive, les cellules B et T mémoires, les cellules dendritiques et les mastocytes vont être activés selon les processus décrits ci-dessus, avec le même rôle joué par les FcεRI et FcεRII (CD23) et par l'IL-4 et IL-13. La boucle d'amplification de ces phénomènes va contribuer à la production locale des IgE, à l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium et à l'exacerbation de la réaction inflammatoire.



B - EVOLUTION DU RÔLE DU MASTOCYTE EN ALLERGIE ET EN IMMUNOLOGIE (Fig. 7)

Le mastocyte occupe une place centrale dans les processus allergiques et inflammatoires, mais, à côté de la réaction allergique classique, l'agrégation des IgE spécifiques entraîne celle des récepteurs FcεI et conduit à l'activation de ces cellules avec libération de médiateurs de l'inflammation (histamine, leucotriènes, prostaglandines, cytokines).

Une série de travaux développés cette dernière décennie a montré que le mastocyte jouait un rôle primordial dans les réponses immunitaires innées et acquises. Il a été démontré que certaines substances contenues dans le mastocyte (protéases neutres) étaient impliquées dans les réponses inflammatoires d'origine infectieuse. Ainsi, des souris ont été traitées par l'injection de ces protéases ou tryptases afin d'établir un état de résistance aux infections bactériennes. Cette observation essentielle indique que certaines tryptases participent au développement des réponses immunitaires innées.

Une des propriétés uniques du mastocyte est de stocker une source importante de TNF-α, cytokine connue pour ses effets anti-tumoraux et anti-infectieux et l'on a pu établir un lien direct entre la présence de ces cellules et l'aptitude des souris à résister aux infections bactériennes. L'ensemble de ces résultats démontre clairement

l'implication des mastocytes dans les étapes précoces des processus immunitaires dont la mise en œuvre conduit à l'éviction des bactéries Gram-négatives, responsables d'infections précoces.

En plus des médiateurs inflammatoires classiques libérés par les mastocytes suite à leur activation, il vient d'être démontré que ces cellules produisent des facteurs sous forme de vésicules qui ont la propriété d'activer les lymphocytes B et T. Ces vésicules qui véhiculent un certain nombre de substances immunostimulantes, peuvent être utilisées comme vecteurs vaccinaux.

Les connaissances sur les propriétés biologiques des mastocytes évoluent rapidement et leur exploitation ne doit pas se limiter à l'étude des mécanismes fondamentaux mais doit intéresser aussi les domaines clinique et thérapeutique. Une question essentielle qui mérite d'être soulevée concerne la prise en considération des fonctions immunologiques du mastocyte lors des protocoles thérapeutiques anti-allergiques. Ainsi, le thérapeute est placé face à un dilemme qui consiste à enrayer le processus inflammatoire généré par l'activation mastocytaire tout en préservant le potentiel immunorégulateur et anti-infectieux des mastocytes. Une des réponses à cette problématique serait de mettre au point de nouveaux agents thérapeutiques qui auraient des actions sélectives sur les différentes fonctions mastocytaires : pour cela, il est indispensable d'approfondir les connaissances sur

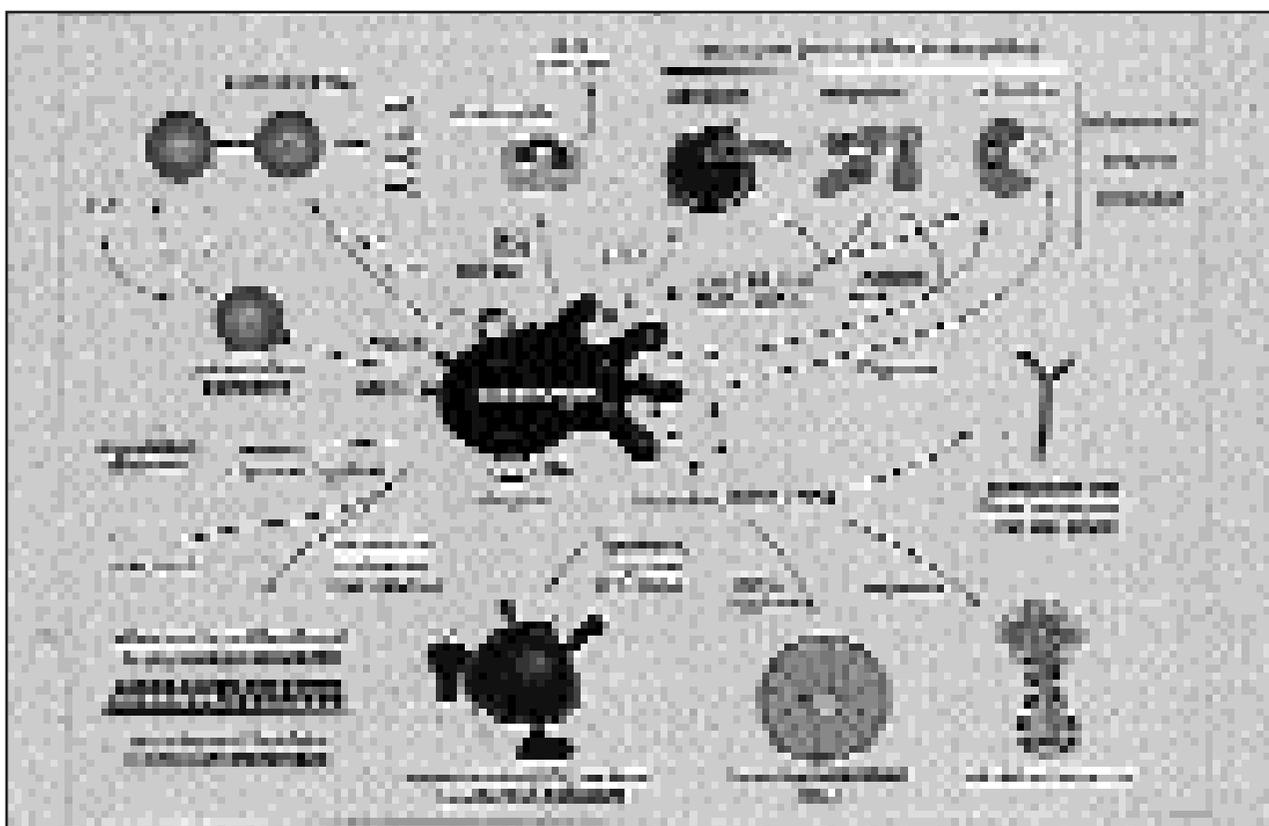


Figure 7 : Rôle multifonctionnel du mastocyte dans l'allergie



les voies biochimiques d'activation mastocytaire et de distinguer celles qui conduisent à la libération d'histamine ou de leucotriènes, dont les effets délétères sont connus, de celles qui sécrètent par exemple du TNF- α par exemple, dont le potentiel pro-inflammatoire et anti-infectieux est bien établi actuellement.

CONCLUSION

Si la présence des allergènes environnementaux est une condition nécessaire à l'acquisition d'une sensibilisation par production d'immunoglobulines E spécifiques, l'environnement non spécifique, c'est-à-dire les infections (essentiellement virales), la pollution et le tabagisme passif sont des agresseurs de la muqueuse respiratoire. Cependant, il n'est pas établi que ces cofacteurs agissent directement sur la régulation de la production des immunoglobulines E ; ils créent plutôt des conditions favorables à l'installation d'une sensibilisation ultérieure en réveillant la programmation génétique pour orienter la réponse immunitaire vers la synthèse des immunoglobulines E. Les traumatismes et le

stress contribuent également à modifier le comportement immunologique (spécifique et non spécifique) et représentent des éléments non négligeables d'amplification de la réaction allergique. De la synthèse des immunoglobulines E aux syndromes allergiques, on retiendra la place prépondérante prise par les cytokines dans les mécanismes fondamentaux de l'hypersensibilité immédiate, ce qui permet d'envisager de nouvelles voies thérapeutiques.

En effet, à côté des traitements classiques (antihistaminiques, bronchodilatateurs, corticoïdes) largement répandus, des études très avancées ont déjà été réalisées en favorisant le profil lymphocytaire Th1 par l'IL-12, par exemple, soit en neutralisant partiellement les effets de l'IL-4 par des récepteurs solubles spécifiques (IL-4 récepteur soluble) soit en contrôlant négativement la réponse IgE (anticorps monoclonaux anti IgE humanisés). Enfin, dans un autre domaine, celui des allergènes, d'autres travaux ont permis, grâce à l'obtention de gènes codant pour des allergènes majeurs, de construire des "vaccins ADN candidats" et d'effectuer une immunothérapie spécifique, traitement futuriste des maladies allergiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - DAVID B. De la synthèse d'immunoglobulines E aux syndromes allergiques. *Rev Prat.* 1996, **8**, 935-941.
- 2 - DESSAINT JP, LABALETTE M, Commutation isotypique vers l'IgE. Une séquence ordonnée de contacts intercellulaires et de cytokines appropriées dirige le switch. *Rev Fr Allergol.* 1995, **35**, 554-564.
- 3 - BACHARIER LB, GEHA RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000, **105**, S547-558.
- 4 - CORRY DB, KHERADMAND F. Induction and regulation of the IgE response. *Nature.* 1999, **402** : B18-23.
- 5 - CHOMARAT P, BANCHEREAU J. Interleukin-4 and interleukin-13 : their similarities and discrepancies. *Int Rev Immunol.* 1998 : **17** : 1-52.
- 6 - DESSAINT JP LABALETTE M. Ontogeny of the immune system with special référence to IgE. *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997, **16** : 3-5.
- 7 - DAVID B, MECHERI S. *Allergies et cytokines*, in Annales de l'Institut Pasteur/Actualités, éditions Elsevier. 1998, N° 9, 2, pp. 141-161.
- 8 - ROMAGNANI S. Lymphokine production by human disease in disease states. *Annu Rev Immunol.* 1994, **32**, 227-257.
- 9 - KINET JP. The high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) : from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol.* 1999, **17** : 931-972.
- 10 - BLANK U, DAVID B. Agrégation des récepteurs à IgE et activation membranaire. *Rev Fr Allergol* 1998, **38**, 10 878-885.
- 11 - MECHERI S, DAVID B. Unravelling the mast cell dilemma : culprit or victim of its generosity. *Immunol Today.* 1997, **18**, 212-215.
- 12 - BONNEFOY JY, LECOANET-HENCHEZ S, GAUCHAT JF, GRABER P, AUBRY JP, JEANNIN P, PLATER-ZYBERK C. Structure and functions of CD23. *Int Rev Immunol.* 1997, **16** : 113-28.
- 13 - TSIKOPOULOS A, JOSEPH M. The role of CD23 in allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2000, **30**, 602-605.
- 14 - SUTTON BJ, GOULD HJ. The human IgE network. *Nature*, 1993, **366** : 421-428.
- 15 - MECHERI S, DAVID B. Fonctionnal and Ultra-structural insights into the immunobiology of mouse and human mast cells. *ACI International.* 1999, **11** : 226-233.



PROTÉINES DE STRESS DES VÉGÉTAUX ET ALLERGIE

François LAVAUD¹
CHU Reims

Le Docteur François LAVAUD est allergologue et membre du conseil d'administration de la Société française d'allergologie et d'immunologie clinique. Il s'intéresse notamment aux relations entre allergie et plantes transgéniques. L'allergie revêt

“Le stress est une agression de l'organisme dans sa totalité et pouvant menacer son existence par des agents de toute nature” (Larousse).

LES VÉGÉTAUX PEUVENT ÊTRE “STRESSÉS”

Il est évident qu'il ne s'agit pas de stress psychologique mais de réponses spécifiques, souvent universelles à des agressions diverses. Le stress, quelle que soit sa nature, microbiologique, traumatique ou physico-chimique, entraîne chez les végétaux la synthèse accrue de protéines habituellement présentes en petite quantité. Ces protéines sont appelées “**protéines de stress**” et plusieurs groupes sont en cause (Tableau 1). Ce sont des protéines de structure, des inhibiteurs de réplication virale ou des enzymes. Elles sont synthétisées lorsque le végétal est soumis à des conditions de culture industrielle ou lorsqu'il est agressé par une attaque microbiologique, fongique en particulier. Le choc thermique, les blessures, l'anaérobiose, le choc hormonal ou le contact avec une grande quantité de produits chimiques ou d'ions métalliques induisent aussi leur production.

LES PROTÉINES PR (*Pathogenesis Related*) sont plus spécifiques du stress de nature microbiologique et sont identifiées depuis les travaux de VAN LOON en 1970. Elles sont douées essentiellement de propriétés enzymatiques. L'action biologique de ces protéines vise à parer ou à cicatrifier l'action délétère de l'agresseur. Ceci peut également aboutir, par sélection ou mutation génique, à des descendants doués d'une plus grande aptitude à synthétiser ces molécules. Une exploitation industrielle en est alors possible.

Tableau 1 : Protéines végétales induites par le stress

- Protéines PR (stress microbiologique)	- Protéines de structure du cytosquelette
- Chitinases de type III	- Protéines cytosoliques PR 10 (persil)
- Peroxydases	- Protéines wun, win 1, win 2 (dans les cals de cicatrisation des solanacées)
- Enzymes aromatiques (Alexines, coumarines)	- Thionines (graminées)
- Superoxyde dismutase (Fe, Mn)	- Inhibiteurs de réplication virale

Deux groupes de protéines PR ont été identifiés comme des chitinases de groupe I et II (PR 3 et 4) et des 1,3 β g lucanases (PR 2). Ce sont des enzymes hydrolytiques capables de digérer la paroi des bactéries et des spores. Elles ont alors probablement un rôle protecteur envers les agents pathogènes. Les PR 5 (*Thaumatin-like protein*) sont rencontrées dans le pollen de genévrier et les fruits des familles des rosacées, des légumineuses et des solanacées. Les propriétés biologiques des nombreuses autres protéines PR restent encore inconnues.

Comme toute protéine végétale, les “protéines de stress” peuvent être impliquées dans l'allergie. En effet, il arrive que quelques unes de ces protéines soient mises en évidence dans des allergènes alimentaires, aériens et de contact. Compte tenu de la relative homogénéité du monde végétal dans ses réponses à certaines conditions de culture et d'environnement, il apparaît que certaines allergies croisées sont dues à l'existence des protéines de stress. Ainsi les protéines PR ont des propriétés biochimiques comparables à d'autres allergènes végétaux. Stables en milieu acide, elles résistent à la protéolyse et sont douées d'activité enzymatique. De masse molaire comprise entre 10 et 60 kDa, ce sont aussi des protéines fonctionnellement indispensables et conservées entre espèces au cours de l'évolution. De nombreux facteurs sont responsables de l'augmentation de fréquence des allergies alimentaires et des allergies croisées. On peut supposer que ce type de protéine est mieux exprimé et plus largement disséminé dans notre environnement.

Même si cette hypothèse a pu être démontrée sur certains végétaux comme l'hévéa, il ne faut pas généraliser cette assertion car d'autres facteurs interviennent tels que la diversification alimentaire précoce et multiple, des facteurs propres à l'individu et à la genèse de l'atopie, les habitudes alimentaires et le conditionnement des végétaux (maturation, fraîcheur, conservateurs ...).

QUELQUES EXEMPLES DU RÔLE ALLERGISANT DE CES PROTÉINES

• Allergène du latex

En culture industrielle, il a été clairement démontré pour l'*Hevea brasiliensis* que la sélection génétique pour obtenir des clones plus productifs augmentait la synthèse de ces protéines. De même les blessures répétées occasionnées

¹ Dr F. Lavaud, Service des maladies respiratoires et allergiques - C.H.U. de Reims - 45, Cognacq-Jay - 51092 Reims Cedex - Tél. : 03 26 78 76. 14
Télé. : 03 26 78 83 56 - e-mail : lavaud.francois@wanadoo.fr



par les saignées et l'application d'hormones de croissance s'accompagnent du même phénomène. Expérimentalement l'exposition à des produits tels que l'éthylène (agent de mûrissement), l'auxine, la gibbereline et les cytokines (régulation de croissance) accroît la présence de ces protéines dans les cellules laticifères.

Dans le latex d'*Hevea brasiliensis*, au moins trois protéines de stress sont présentes et ont des propriétés d'hydrolases (Tableau 2). Ce sont les 1-3 β glucanases, des chitinases et une estérase acide. Des homologies de structure existent entre les glucanases (PR 2) et Hev b 2 ; des activités chitinase de type III / lysozyme (PR 8) sont présentes dans de nombreux végétaux croisant avec le latex : avocat, papaye, figue ... ; les propriétés fonctionnelles du lysozyme sont celles des hévamines, allergène mineur du latex ; les caractéristiques de l'estérase sont celles de l'hévaïne du latex qui correspondrait à l'allergène Hev b 7, protéine "patatin-like" car homologue à la patatine, protéine PR des solanacées qui s'oppose au développement des larves d'invertébrés.

On peut également citer la prohévéïne et l'hévéïne à activité chitinase de type I et croisant avec les lectines des céréales et des protéines PR 3 et 4 de solanacées. Ces allergènes majeurs du latex (Hev b 6-01 et Hev b 6-02) ainsi que l'allergène de la microhélice (Hev b 4) pourraient être des protéines de stress, ce dernier étant plus facilement exprimé après traitement par l'éthéphon.

• Allergène du bouleau

Il a été récemment démontré que Bet v1, allergène majeur du bouleau, croise avec de nombreux autres allergènes végétaux ou polliniques. Il présente des homologies de structure

avec les protéines de stress de la classe des PR-10 et jouerait un rôle dans la défense des végétaux notamment au niveau de leur pollen. Cette nouvelle classe de protéines PR est ubiquitaire et hautement conservée entre espèces. Elle comprend des protéines transcriptionnellement activées par les infections bactériennes et fongiques ou par un traitement antifongique. Cette classe est présente dans le haricot, le persil, les pois, la pomme de terre. Des gènes homologues sont induits par blessure de l'asparagus ou du soja. Les caractéristiques du séquençage en acides aminés est clairement en faveur d'un ancêtre commun et d'une fonction similaire bien qu'encore inconnue.

EN CONCLUSION

Les protéines de stress, comme toutes les protéines, sont susceptibles d'être des allergènes potentiels et leur universalité peut expliquer certaines réactions croisées dans le monde végétal. Les réactions croisées entre les allergènes de toute nature posent de nombreux problèmes tant sur le plan du diagnostic que sur la spécificité de certaines molécules. De nombreux travaux font état d'homologies de structure et de propriétés biochimiques équivalentes (enzymes, protéines transporteuses de ligands hydrophobes,...) pour classer les allergènes en fonction de ces caractéristiques. On peut donc mieux révéler les réactions croisées entre différentes espèces végétales et animales mais ceci ne permet pas encore d'expliquer et d'affirmer **l'allergénicité d'une protéine**. Cependant, ces éléments nouveaux méritent d'être suivis de travaux prospectifs. Si ces hypothèses se confirment, une prise de conscience collective ainsi que des répercussions thérapeutiques, agronomiques et législatives en découleront certainement.

Tableau 2 : Allergènes du latex d'*Hevea brasiliensis* à activité de protéines de stress

Molécule	Nomenclature	Activité	Famille PR Protéine
Endo 1-3 β glucosidase	Hev b 2	β 1-3 glucosidase	PR 2
Complexe protéique de la microhélice	Hev b 4	-	-
Prohévéïne	Hev b 6-01	Chitinase I	PR 3/4
Hévéïne	Hev b 6-02	Chitinase I	PR 3/4
Domaine C de la prohévéïne	Hev b 6-03	Chitinase II (win 1 des solanacées)	PR 3
Hévaïne ?	Hev b 7	Estérase (patatin-like)	-
Hévamines	N.D.	Chitinase III (lysozyme)	PR 8
Mn superoxyde dismutase	Hev b 10	antioxydant	
Chitinase I	Hev b 11 w	Chitinase I	PR 3/4

RÉFÉRENCES

- SWOBODA I, SCHEINER O, KRAFT D., BREITENBACH M, HEBERLE-BORS E, VICENTE O. A birch gene family encoding pollen allergens and pathogenesis-related proteins. *Biochim. Biophys. Acta.* 1994 ; **1219** : 457-464.
- VAN LOON LC, PIERPOINT WS, BOLLER T, CONEJERO V. Recommendations for naming plant pathogenesis-related proteins. *Plant. Mol. Biol. Report* 1994. **12** : 245-264.
- YAGAMI T, SATO M, NAKAMUZA A, KONIYAMA T, KITIGAWA K, AKASAWA A, IKESAWA Z. Plant defense related enzymes as latex allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998 ; **101** : 379-385.



LES RÉCEPTEURS DE LA FAMILLE TOLL ET L'ACTIVATION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE

François LEULIER et Bruno LEMAITRE¹
Centre de Génétique Moléculaire, CNRS,
91198 Gif-sur-Yvette

F. LEULIER et B. LEMAITRE décrivent la réponse antimicrobienne de la drosophile et les voies qui la régulent ; ils rapportent ensuite le rôle des récepteurs de la famille Toll dans la reconnaissance, par les mammifères, de motifs moléculaires spécifiques des microorganismes. L'ensemble de ces données démontre le rôle essentiel de cette famille de récepteurs dans l'activation des

INTRODUCTION

Chez les vertébrés, deux types de mécanismes de défense contre les agents infectieux co-existent : l'immunité innée et l'immunité adaptative (1). **L'immunité adaptative** qui a fait l'objet d'études approfondies présente deux caractéristiques essentielles : la spécificité, basée sur l'existence d'un large répertoire de molécules de reconnaissance qui sont générées par des réarrangements somatiques (immunoglobulines, récepteurs des cellules T) et la mémoire. Cette réponse est apparue il y a environ 400 millions d'années et n'existe que chez les vertébrés. **L'immunité innée** est phylogénétiquement plus ancienne et existe vraisemblablement chez tous les métazoaires. La réponse immunitaire innée ne fait pas appel à des mécanismes de reconnaissance impliquant des récepteurs réarrangés somatiquement. Elle assurerait une discrimination entre le soi et le non-soi infectieux grâce à des **récepteurs** appelés par JANEWAY "Pattern Recognition Receptors" (PRRs) car ils sont capables de reconnaître des molécules aux motifs structuraux invariants présents chez les microorganismes mais absents des cellules eucaryotes (ex: le lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif, le peptidoglycane des bactéries à Gram positif...). Ces **motifs** appelés parfois **PAMPs** pour "Pathogen Associated Molecular Patterns" représentent une signature caractéristique de l'agent infectieux. Lorsque ces récepteurs sont stimulés, ils déclenchent des mécanismes effecteurs (phagocytose, opsonisation, cascade du complément, inflammation...). Chez les mammifères, cette réponse constitue la première ligne de défense contre les infections. On sait aujourd'hui que la réponse immunitaire innée participe non seulement à l'activation de mécanismes de défense immédiats mais qu'elle déclenche et détermine la nature de la réponse adaptative mise en place par la suite.

Toll est un récepteur transmembranaire, initialement découvert pour son rôle dans la formation de l'axe dorso-ventral de l'embryon de drosophile (2) Ce récepteur est composé de deux domaines : (i) un ectodomaine riche en répétitions à leucine et un domaine intracellulaire, appelée **TIR** que l'on retrouve chez le récepteur à l'Interleukine-1 (TIR : Toll/Interleukin-1 Receptor domain). Des données récentes démontrent le rôle essentiel de cette famille de récepteurs dans l'activation des réponses immunitaires innées chez des organismes aussi divergents que la drosophile et les mammifères.

LES RÉCEPTEURS TOLL ET LA RÉPONSE ANTIMICROBIENNE DE LA DROSOPHILE

Les insectes possèdent des mécanismes de défense contre les infections qui sont très efficaces et sont basés sur des réactions cellulaires et humorales. Les premières impliquent les hémocytes qui participent à l'encapsulation ou à la phagocytose des particules étrangères. Le volet humoral consiste d'une part en l'activation de cascades protéolytiques (coagulation et mélanisation) et d'autre part en la *synthèse de peptides antimicrobiens* (3).

L'injection de bactéries ou même une simple blessure induit chez les insectes les plus évolués la *synthèse d'une batterie de peptides antimicrobiens*. Ces molécules antibiotiques sont produites par le corps gras, un organe fonctionnellement analogue du foie des vertébrés, et sont sécrétées dans l'hémolymphe. Chez la drosophile, plus de sept peptides antimicrobiens ont été caractérisés : cinq d'entre eux (diptéricine, cécropine, attacine, drosocine, défensine) possèdent des activités dirigées principalement contre les bactéries et les deux autres sont actifs contre les champignons (drosomycine et metchnikowine).

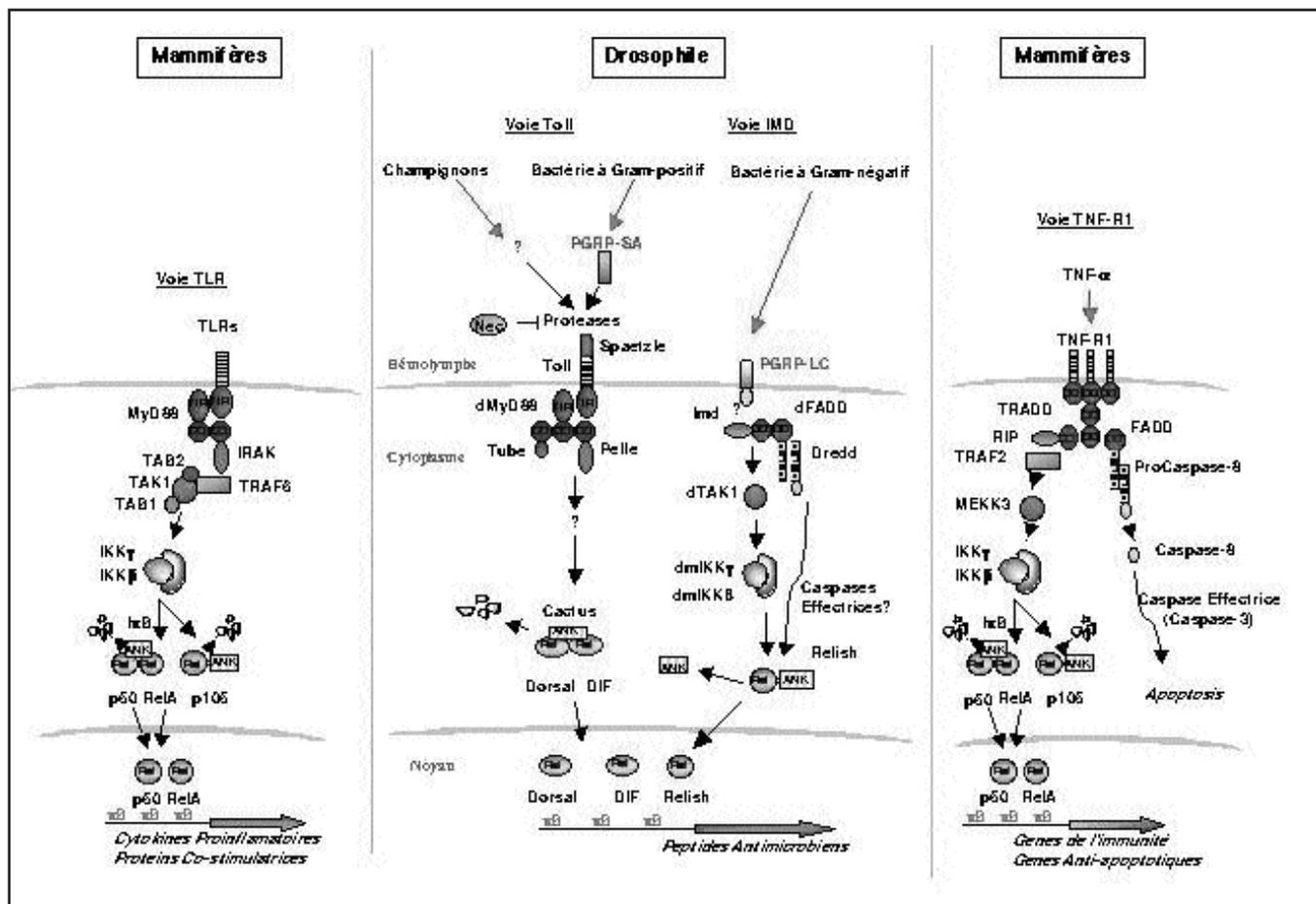
La réponse humorale antimicrobienne est contrôlée essentiellement au niveau transcriptionnel. Des études génétiques ont montré que les gènes codant les peptides antimicrobiens sont régulés par deux cascades : la voie Toll et la voie Imd (Figure 1) (4, 5). La voie Toll est activée principalement par les bactéries à Gram positif et les

¹ Bruno Lemaître. Centre de Génétique Moléculaire
Centre National de la Recherche Scientifique
F-91198 Gif-sur-Yvette Cedex France. Tel : (33) 1 69 82 32 27
Fax : (33) 1 69 82 43 86. E-mail : lemaître@cgm.cnrs-gif.fr

Figure 1 : Chez la drosophile, les gènes codant pour les peptides antimicrobiens sont gouvernés par les voies Toll et Imd.

La voie Toll est activée en réponse à des infections par des champignons et des bactéries à Gram positif. Elle contrôle l'expression de certains des gènes codant des peptides antimicrobiens. Cette cascade présente de fortes similarités avec la voie TLR/NF- κ B. Cependant chez la drosophile, le récepteur Toll est activé par un ligand, Spaeztle qui est clivé suite à une cascade protéolytique initiée par des PRRs circulants (PGRP-SA pour les bactéries à Gram positif). Les protéines suivantes présentent des homologies : Toll/TLRs, dMyD88/Myd88, Pelle/IRAK, Cactus/I κ B et Dif, Dorsal/NF- κ B.

La voie Imd, elle, est activée en réponse à des infections par des bactéries à Gram négatif et contrôle l'expression des gènes codant les peptides antibactériens. Cette voie présente des similarités avec la voie de signalisation du TNF-R1. Les protéines suivantes présentent des homologies : Imd/RIP, dTAK1/MEKK3, dmIKK β /IKK β , dmIKK γ /IKK γ , Dredd/Caspase-8 et Relish/P105. Pour plus d'informations, voir (4,5).



champignons tandis que la voie Imd est activée par les bactéries à Gram négatif. L'importance de ces deux cascades est soulignée par le phénotype des mutants déficients pour ces cascades. Des drosophiles déficientes pour la voie Toll n'expriment pas les gènes qui codent pour les peptides antifongiques comme la drosomycine et sont fortement susceptibles aux infections fongiques et aux infections par certaines bactéries à Gram positif, tandis que les mutants *imd* (*immune-deficiency*) ne produisent pas de peptides à activité antibactérienne et sont sensibles aux infections par les bactéries à Gram négatif (6).

Les mécanismes de reconnaissance activant ces cascades sont peu connus mais ils font appels à des récepteurs de type PRR appartenant à la famille des *Peptidoglycan*

Recognition Proteins (PGRPs). Les protéines PGRP sont capables de se fixer *in vitro* au peptidoglycane, un composant retrouvé dans l'enveloppe des bactéries (7).

- Dans le cas de la voie Toll, la protéine PGRP-SA (*Short isoform A*), présente dans l'hémolymphe, active une cascade de protéases à sérine qui conduit à la maturation de Spaeztle, le ligand du récepteur Toll (8). L'activation de Toll induit une voie de signalisation intracellulaire très similaire à la voie IL1-R/NF- κ B aboutissant à l'activation des facteurs de transcription de la famille NF- κ B, Dif et Df qui contrôlent l'expression des gènes codant les peptides antimicrobiens.

- Des découvertes récentes indiquent que la voie Imd est activée par un récepteur transmembranaire, PGRP-LC (*Long isoform C*) qui active une voie de signalisation



conduisant à l'activation d'une troisième protéine de la famille NF- κ B, Relish, qui régule l'expression des gènes codant les peptides antibactériens (9, 10, 11). La voie Imd présente des similarités frappantes avec la cascade activée par le TNF- α chez les mammifères (Figure 1).

D'un point de vue biologique, ces deux cascades permettent à la drosophile de discriminer entre différentes classes de pathogènes et d'induire, *via* leur activation sélective, une réponse immunitaire adaptée à l'agresseur (12).

LES TLRs ET L'ACTIVATION DES RÉPONSES IMMUNITAIRES INNÉES CHEZ LES MAMMIFÈRES

Inspirés par les travaux réalisés chez la drosophile, Ruslan MEDZHITOV et Charles JANEWAY ont été les premiers à montrer l'existence de **TLRs** (*Toll-like-receptors*) chez les mammifères, et leur implication dans la réponse immunitaire (13). À l'heure actuelle, on connaît l'existence d'au moins 10 gènes codant pour un TLR chez l'homme (TLR1-TLR10). Des données génétiques et moléculaires obtenues avec le modèle murin ont amplement démontré leur rôle dans les réactions de défense (14, 15).

• LES TLRs ET LA RECONNAISSANCE DES PAMPs

Les données actuelles ont démontré l'implication des TLRs dans la reconnaissance de nombreux éliciteurs et l'activation des réponses immunitaires innées.

1) TLR4 et la reconnaissance du LPS

Le LPS (appelé parfois l'endotoxine) est un composant présent sur l'enveloppe des bactéries à Gram négatif capable de stimuler à faible dose le système immunitaire des mammifères. L'injection de doses élevées de LPS déclenche chez la souris et l'homme l'activation d'une réponse inflammatoire non contrôlée appelée choc septique, souvent fatale. Il existe des lignées de souris qui ne reconnaissent pas le LPS. Ces souris sont susceptibles aux infections par les bactéries à Gram négatif, mais ne présentent pas de choc anaphylactique après injection d'une dose élevée de LPS. En 1998, l'équipe de Bruce BEUTLER a montré que le phénotype de ces souris est causé par une mutation affectant le gène *tlr4* (16). Ces données et de nombreuses autres ont par la suite démontré la participation directe du récepteur TLR4 à la reconnaissance du LPS. Selon le modèle actuel (Figure 2), le LPS s'associe à la LPS Binding Protein (LBP), une protéine circulante puis interagit avec les protéines CD14, MD2 et TLR4 ; ce dernier activerait

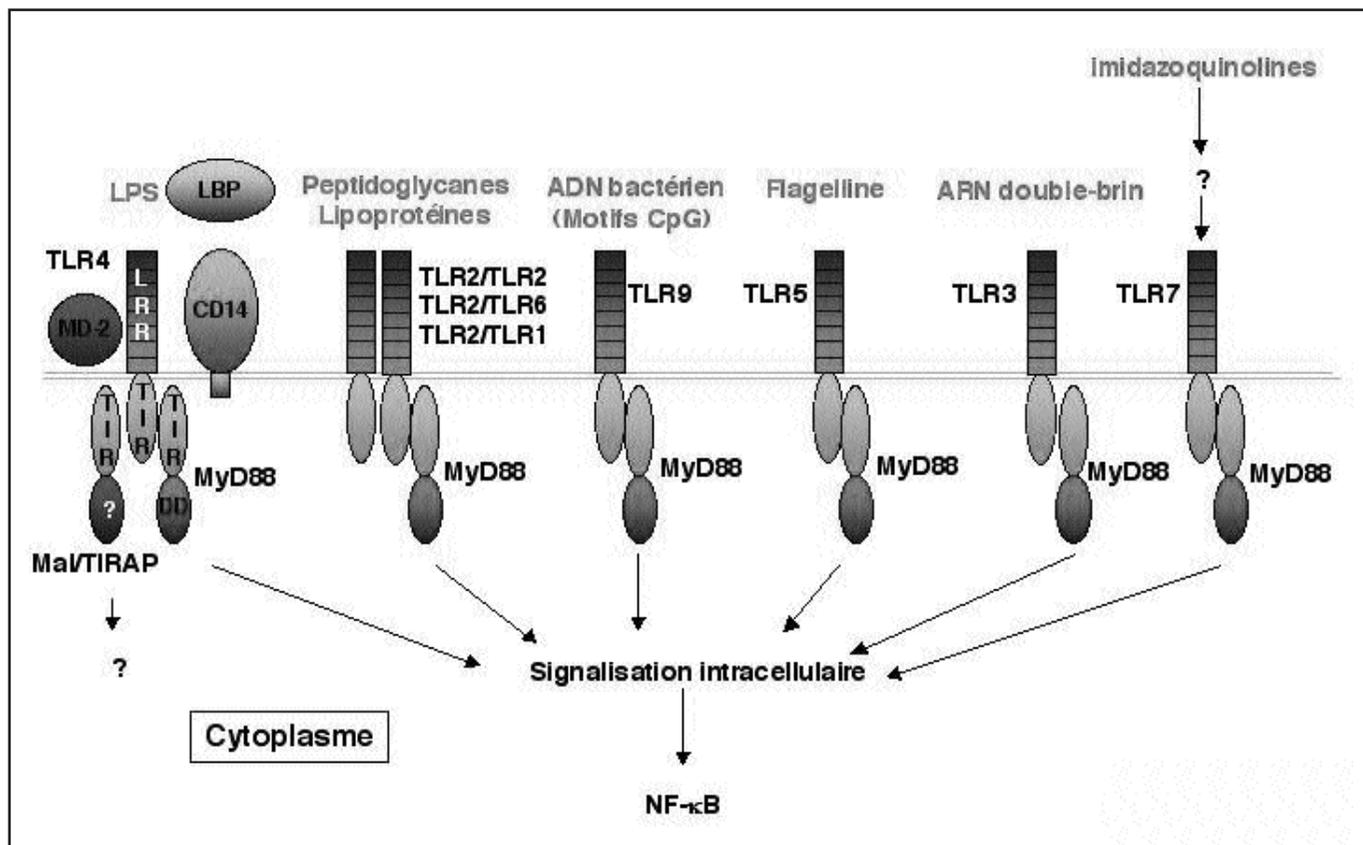


Figure 2 :
Les TLRs de mammifères sont impliqués dans la reconnaissance de PAMPs. (voir texte).



une voie de signalisation intracellulaire aboutissant à la translocation nucléaire du facteur de transcription NF- κ B induisant ainsi l'expression de nombreux médiateurs et effecteurs de la réponse immunitaire innée (Figure 1-2). Bien que le LPS soit le principal ligand de TLR4, des travaux suggèrent que ce récepteur est capable de reconnaître d'autres PAMPs.

2) TLR2 et ses multiples ligands

L'obtention de souris déficientes pour le gène *tlr2* a démontré l'importance de ce récepteur pour l'activation de réactions immunitaires en réponse à de nombreux PAMPs comme le peptidoglycane et les lipoprotéines bactériennes (17). À ce jour, l'existence de protéines accessoires à TLR2 (comme CD14 ou MD2 dans le cas de TLR4) n'a pas été démontrée. Il est toutefois difficile d'admettre qu'un seul récepteur puisse reconnaître des ligands aussi nombreux et variés. Il a ainsi été proposé que le TLR2 pourrait former des hétérodimères avec d'autres TLRs (TLR1 et TLR6 en particulier) et que cette combinatoire déterminerait la spécificité de reconnaissance (18). Ce concept a récemment reçu l'appui d'expériences montrant que les lipoprotéines bactériennes triacétylées sont reconnues par des homodimères TLR2 tandis que les lipoprotéines diacétylées (présentes spécifiquement dans les mycobactéries) sont reconnues par l'hétérodimère TLR2-TLR6.

3) TLR9 et la reconnaissance de l'ADN hypométhylé

Depuis de nombreuses années, l'ADN bactérien est utilisé comme adjuvant car il possède une puissante activité immunostimulatrice. Cette activité est due à la présence de petits motifs d'ADN contenant le dinucléotide CpG non méthylé. Dans l'ADN des eucaryotes, ce motif est moins fréquent et 70% des CpG sont méthylés. Ainsi le système immunitaire des mammifères a développé un mécanisme capable de reconnaître spécifiquement l'ADN bactérien. Le récepteur mis en jeu est resté inconnu jusqu'à ce que l'équipe de Shizuo AKIRA montre que des souris déficientes pour le gène TLR9 ne répondent plus aux motifs CpG (19). Là encore, le mécanisme moléculaire qui permet à TLR9 d'interagir avec l'ADN bactérien reste à élucider.

4) Les autres TLRs

D'autres travaux ont montré l'implication d'autres membres de la famille TLR dans la reconnaissance de différents PAMPs. TLR5 jouerait un rôle dans la reconnaissance de la flagelline, une protéine retrouvée dans le flagelle de nombreuses bactéries comme *Listeria monocytogenes* (20). TLR7 est requis pour l'activation de la réponse immunitaire en réponse à des composés anti-viraux, les imidazoquinolines, connus pour leurs puissantes propriétés immuno-stimulatrices (21). Finalement, l'existence de souris invalidées pour le gène TLR3 a démontré l'importance de ce récepteur dans la reconnaissance de l'ARN double brin et l'activation de NF- κ B (22). Ce résultat démontre que les TLRs ne sont pas uniquement impliqués dans la reconnaissance de composés bactériens mais participeraient aussi à la détection des virus.

Les données décrites précédemment indiquent que les TLRs forment une famille de PRR impliqués dans la reconnaissance de différentes structures conservées chez les microorganismes et les virus (Figure 2). À juste titre, on peut considérer les TLRs comme des sentinelles capables de détecter la présence d'agents infectieux variés. En accord avec cette hypothèse, la plupart des tissus expriment au moins un TLR, et certains les expriment tous tels que la rate et les leucocytes circulants. Les TLRs sont des récepteurs retrouvés à la surface des cellules ou à la membrane du phagosome, vacuole formée lors de la phagocytose. Il n'est pas exclu que le répertoire des TLRs présents à la surface d'une cellule détermine la capacité de cette même cellule à répondre à certains types de microbes.

• SIGNALISATION INDUITE PAR LES TLRs

L'activation des TLRs induit le recrutement d'une même protéine adaptatrice appelée MyD88 qui va conduire à l'activation du facteur de transcription NF- κ B par une voie de signalisation très similaire à la voie Toll de la drosophile (Figure 1) (23).

Cependant, on peut noter deux différences notoires entre la drosophile et les mammifères. Premièrement, chez l'insecte, Toll ne participe pas directement à la reconnaissance d'agents microbiens initiateurs de réponse, la reconnaissance proprement dite ayant lieu en amont, *via* des protéines circulantes. Ainsi, chez la drosophile, le récepteur Toll est recruté pour transmettre un signal alors que chez les mammifères, les TLRs participeraient directement à la reconnaissance des microbes. Chez la drosophile, les protéines de la famille PGRP ont une fonction similaire à celle des TLRs. Deuxièmement, chez la drosophile, la reconnaissance d'agents infectieux distincts induit, *via* les voies Imd et Toll, des réponses antimicrobiennes sélectives, adaptées à l'agresseur tandis que les TLRs de mammifères activent une même voie de signalisation quelle que soit la classe d'agents infectieux reconnus. Ainsi, le système immunitaire inné des vertébrés ne semble pas exploiter la versatilité de reconnaissance spécifiée par les TLRs pour induire des réponses innées caractéristiques du pathogène rencontré. Cependant, des travaux récents indiquent que contrairement aux autres TLRs, TLR4 est capable de recruter une autre protéine adaptatrice appelée TIRAP/MAL (24, 25). Ainsi, l'activation de TLR4 induirait une signalisation différente de celle observée pour les autres TLRs (Figure 2).

• RÔLE DES TLRs DANS LE CONTRÔLE DES RÉPONSES IMMUNITAIRES INNÉES ET ADAPTATIVES

Chez la drosophile, la voie Toll contrôle des gènes codant des molécules effectrices de la réponse immunitaire (peptides antimicrobiens). L'observation que des souris déficientes pour TLR4 ou TLR2 présentent respectivement des susceptibilités accrues aux infections par des germes à Gram négatif et Gram positif, souligne l'importance de ces



récepteurs dans la défense de l'hôte contre les infections. Bien que certaines données indiquent que les TLR induisent des activités antimicrobiennes (26), la principale fonction connue des TLR chez les mammifères est l'activation de toute une batterie de médiateurs de l'immunité via le transactivateur NF- κ B. Il s'agit de cytokines et de molécules de co-stimulation qui vont coordonner les réponses immunitaires innées et adaptatives contre un pathogène donné. Ainsi les TLRs jouent un rôle essentiel dans l'élaboration d'une réponse acquise et le principal rôle de l'adjuvant est de stimuler les TLRs (27). Les souris déficientes pour les TLRs sont viables et, à ce jour, aucun rôle dans le développement n'a été montré pour les TLRs.

CONCLUSIONS

Il y a quelques années, certains biologistes auraient pu être choqués d'entendre parler d'immunologie chez un organisme qui, comme la drosophile, est dépourvu d'anticorps, de lymphocytes, de mémoire immunitaire... bref de tout ce qui fait l'essentiel des ouvrages d'immunologie

“classique”. Le fait que les insectes sont, malgré l'absence de tout l'arsenal du système adaptatif, très résistants aux infections apparaissait quelque peu paradoxal. La redécouverte du rôle fondamental de la réponse immunitaire innée a profondément bouleversé notre perception des mécanismes de défense. La réponse innée, qui permet depuis des centaines de millions d'années d'assurer de manière très efficace la défense des invertébrés contre les infections microbiennes, a été conservée chez les vertébrés. Cette prise de conscience permet de mieux comprendre l'origine du système adaptatif qui a été construit sur une base évolutivement plus ancienne et conservée phylogénétiquement. Ainsi, à l'instar de ce qu'elle a représenté pour la compréhension du développement, la drosophile apparaît comme un modèle prometteur pour dévoiler certains des mécanismes qui régulent la réponse immunitaire innée chez l'homme; la découverte des TLRs en est l'exemple le plus éclatant. Depuis, un dialogue constructif s'est engagé entre généticiens de la drosophile et immunologistes qui a pour ambition de mieux comprendre l'évolution de la réponse immunitaire innée.

BIBLIOGRAPHIE

1. MEDZHITOV R, JANEWAY CA, Jr. Innate immunity : the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell*. 1997, **91**:295-298.
2. BELVIN MP, ANDERSON KV. A conserved signaling pathway : the *Drosophila* Toll-dorsal pathway. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 1996, **12**:393-416.
3. TZOU P, DE GREGORIO E, LEMAITRE B. How *Drosophila* combats microbial infection: a model to study innate immunity and host-pathogen interactions. *Curr Op Microbiol*. 2002, **5**:102-110.
4. KHUSH RS, LEULIER F, LEMAITRE B: *Drosophila* immunity : two paths to NF-kappaB. *Trends Immunol*. 2001, **22**:260-264.
5. HOFFMANN JA, REICHHART JM. *Drosophila* innate immunity : an evolutionary perspective. *Nat Immunol*. 2002, **3**:121-126.
6. LEMAITRE B, NICOLAS E, MICHAUT L, REICHHART J, HOFFMANN J. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996, **86**:973-983.
7. KANG D, LIU G, LUNDSTROM A, GELIUS E, STEINER H. A peptidoglycan recognition protein in innate immunity conserved from insects to humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998, **95**:10078-10082.
8. MICHEL T, REICHHART JM, HOFFMANN JA, ROYET J. *Drosophila* Toll is activated by Gram-positive bacteria through a circulating peptidoglycan recognition protein. *Nature*. 2001, **414**:756-759.
9. CHOE KM, WERNER T, STOVEN S, HULTMARK D, ANDERSON KV. Requirement for a Peptidoglycan Recognition Protein (PGRP) in Relish Activation and Antibacterial Immune Responses in *Drosophila*. *Science*. 2002. **28**:28.
10. GOTTAR M, GOBERT V, MICHEL T, BELVIN M, DUYK G, HOFFMANN JA, FERRANDON D, ROYER J. The *Drosophila* immune response against Gram-negative bacteria is mediated by a peptidoglycan recognition protein. *Nature*, 2002, Apr 11, **416** (688) : 640-4.



11. RAMET M, MANFRUELLI P, PEARSON A, MATHEY-PREVOT B, EZEKOWITZ RA. Functional genomic analysis of phagocytosis and identification of a Drosophila receptor for E. coli. *Nature*, 2002, Apr 11, **416** (688) : 644-8.
12. LEMAITRE B, REICHHART J, HOFFMANN J. Drosophila host defense : differential induction of antimicrobial peptide genes after infection by various classes of microorganisms. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997. **94**:14614-14619.
13. MEDZHITOV R, PRESTON-HURLBURT P, JANEWAY C : A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997, **388**:394-397.
14. AKIRA S, TAKEDA K, KAISHO T : Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. 2001, **2**:675-680.
15. IMLER JL, HOFFMANN JA. Toll receptors in innate immunity. *Trends Cell Biol*. 2001, **11**:304-311.
16. POLTORAK A, HE X, SMIRNOVA I, LIU M, HUFFEL C, DU X, BIRDWELL D, ALEJOS E, SILVA M, GALANOS C, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in *Tlr4* gene. *Science*. 1998, **282**:2085-2088.
17. TAKEUCHI O, HOSHINO K, KAWAI T, SANJO H, TAKADA H, OGAWA T, TAKEDA K, AKIRA S. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 1999, **11**:443-451.
18. OZINSKY A, UNDERHILL DM, FONTENOT JD, HAJJAR AM, SMITH KD, WILSON CB, SCHROEDER L, ADEREM A. The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000, **97**:13766-13771.
19. HEMMI H, TAKEUCHI O, KAWAI T, KAISHO T, SATO S, SANJO H, MATSUMOTO M, HOSHINO K, WAGNER H, TAKEDA K, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000, **408**:740-745.
20. HAYASHI F, SMITH KD, OZINSKY A, HAWN TR, YI EC, GOODLETT DR, ENG JK, AKIRA S, UNDERHILL DM, ADEREM A. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll- like receptor 5. *Nature*. 2001, **410**:1099-1103.
21. HEMMI H, KAISHO T, TAKEUCHI O, SATO S, SANJO H, HOSHINO K, HORIUCHI T, TOMIZAWA H, TAKEDA K, AKIRA S. Small anti-viral compounds activate immune cells *via* the TLR7 MyD88- dependent signaling pathway. *Nat Immunol*. 2002, **3**, 2 :196.
22. ALEXOPOULOU L, HOLT AC, MEDZHITOV R, FLAVELL RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll- like receptor 3. *Nature*. 2001, **413**:732-738.
23. MEDZHITOV R, PRESTON-HURLBURT P, KOPP E, STADLEN A, CHEN C, GHOSH S, JANEWAY CA, Jr. MyD88 is an adaptor protein in the hToll/IL-1 receptor family signaling pathways. *Mol Cell*. 1998, **2**:253-258.
24. HORNG T, BARTON GM, MEDZHITOV R. TIRAP : an adapter molecule in the Toll signaling pathway. *Nat Immunol*. 2001, **2**:835-841.
25. FITZGERALD KA, PALSSON-MCDERMOTT EM, BOWIE AG, JEFFERIES CA, MANSELL AS, BRADY G, BRINT E, DUNNE A, GRAY P, HARTE MT, et al. : Mal (MyD88-adaptor-like) is required for Toll-like receptor-4 signal transduction. *Nature*. 2001, **413**:78-83.
26. THOMA-USZYNSKI S, STENGER S, TAKEUCHI O, OCHOA MT, ENGELE M, SIELING PA, BARNES PF, ROLLINGHOFF M, BOLCSKEI PL, WAGNER M, et al. Induction of direct antimicrobial activity through mammalian Toll-like receptors. *Science*. 2001, **291**:1544-1547.
27. SCHNARE M, BARTON GM, HOLT AC, TAKEDA K, AKIRA S, MEDZHITOV R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2001, **2**:947-950.



LOUIS-FERDINAND DESTOUCHES ALIAS CELINE

Attaché à l'Institut Pasteur (1920-1921)
En guise de compléments historiques méconnus

Professeur André EYQUEM
24, avenue Félix Faure, 75015 Paris

Grâce à son érudition, sa mémoire et sa curiosité, Monsieur le Professeur EYQUEM nous révèle un épisode de la vie de Louis-Ferdinand DESTOUCHES : le court séjour qu'il fit à l'Institut Pasteur. Nous relevons, entre autres, que L.F. DESTOUCHES participa aux travaux de METALNIKOV sur l'immunité naturelle et acquise.

Nous ne saurions trop recommander de lire ou relire certaines pages du "Voyage au bout de la nuit" ; cependant, toute ressemblance avec des personnes ou des lieux réels ne serait bien évidemment que pure coïncidence...

La réédition récente, par les Editions Gallimard, de la thèse de médecine de Louis-Ferdinand DESTOUCHES sur "*La vie et l'œuvre de Philippe-Ignace SEMMELWEIS (1818-1865)*" a été l'occasion pour le signataire et son entourage d'apporter quelques précisions sur la période pré-célinienne qui précède le *Voyage au bout de la nuit*.

La lecture de cette thèse, ainsi que les feuillets qu'André LWOFF avait consacrés à DESTOUCHES-CÉLINE, qui représentent l'essentiel du dossier constitué dans le service de nos Archives et la recommandation même du Dr DESTOUCHES : "*il devrait être interdit à l'historien responsable d'ignorer... l'omission est le pire des péchés*", m'avaient paru légitimer ces quelques pages, aussi bien pour faire une analyse clinique (à la manière de CLÉREMBAULT) de la période pasteurienne, que pour apporter notre point de vue, avant que d'autres non pasteuriens ne soient tentés d'interpréter nos omissions ou, à l'inverse, risquer de les voir trouver un plaidoyer dans ces pages.

Le projet de rédaction pouvait aussi être soutenu par la relecture du chapitre consacré par A. LWOFF à Louis-Ferdinand DESTOUCHES en 1981 : "*Comment l'Institut Pasteur ne serait-il pas flatté d'avoir nourri et servi le talent incomparable de Louis-Ferdinand CÉLINE*".

Enfin, Maxime SCHWARTZ, depuis peu Directeur honoraire, me faisait connaître qu'il n'avait pas hésité à citer un extrait du "*Voyage au bout de la nuit*" dans un paragraphe, en 1987, de la Lettre aux Donateurs de l'Institut Pasteur.

Les mises en garde qui m'avaient été adressées sur les risques que je prenais à écrire sur "*ce personnage sulfureux*" et sur le "*sujet scabreux*" pouvaient donc être éludées.

1 La thèse de Docteur en médecine de Louis-Ferdinand DESTOUCHES "*La vie et l'œuvre de Philippe-Ignace SEMMELWEIS (1818-1865)*", thèse soutenue devant la faculté de médecine de Paris, le 1^{er} mai 1924

Le jury de cette thèse, présidé par le Professeur BRINDEAU, comprenait le Professeur FOLLET, Directeur de

l'école de médecine de Rennes, le Professeur GUNN, de la Fondation Rockefeller & Henri MARÉCHAL, Chef de clinique. La thèse a été argumentée par CHAUFFARD.

Dans sa réédition de 1999, par Gallimard, sous le titre "*SEMMELWEIS*" elle est brillamment préfacée par Philippe SOLLERS et précédée d'une biographie qui omet de mentionner le séjour de Louis-Ferdinand DESTOUCHES à l'Institut Pasteur, qui ne devrait pas être passé sous silence, puisqu'il est évoqué par métaphore dans le "*Voyage au bout de la nuit*" sous l'"*Institut Bioduret Joseph*", où perce la plume hargneuse de CÉLINE.

En revanche, la rédaction de la thèse témoigne d'une déférence répétée à l'égard de L. PASTEUR, à sa sagacité, la supériorité de sa méthode d'investigation sur celle de SEMMELWEIS et sa supériorité dans la discussion et l'aptitude à persuader ou à confondre ses contradicteurs.

1 Résumé de la thèse de Louis-Ferdinand DESTOUCHES : *la vie et l'œuvre de Philippe-Ignace SEMMELWEIS (1818-1865)*

Elle commence par un coup de tonnerre et une fresque de vingt pages évoquant les vingt années qui ont précédé la naissance de SEMMELWEIS à Budapest, véritable 5^{ème} symphonie à illustration à la SOUTINE. Ce tableau mène le lecteur à prendre conscience des crimes tacites qui, dans toutes les grandes villes, aboutissent à la mort des accouchées de fièvre puerpérale, à raison de 25 à 35% dans certaines maternités, alors que les pauvres qui accouchent dans la rue restent indemnes. Lorsque SEMMELWEIS, qui a été un brillant élève de ROKITANSKY et aurait pu devenir un hépatologue, est affecté à la maternité, il constate, en comparant les mortalités, que celle-ci atteint 27% en octobre 1842 dans le pavillon de KLIN, mais qu'elle est moindre dans le pavillon voisin. La différence tient à la présence d'étudiants, surtout étrangers, qui pratiquent les autopsies et ne se lavent pas les mains avant d'effectuer les examens gynécologiques. La mesure prise par l'autorité se limite à l'expulsion des étudiants étrangers.



“Il eût fallu beaucoup de génie pour débrouiller les écheveaux pathologiques, avant que PASTEUR eût prêté sa lumière aux médiocres”.

SEMMELEWEIS préconise des mesures d'hygiène, mais aussi bien pour les étudiants que pour le patron. Cette atteinte à la hiérarchie entraîne sa révocation.

Mais un autre patron se blesse au cours d'une autopsie et fait une infection. *“C'est donc dans les exsudats des cadavres que se trouve la source de la contagion, que les étudiants transportent sur leurs mains dans les organes génitaux lors des examens gynécologiques”.* Cette contagion se traduit par l'odeur nauséabonde ; il faut donc désodoriser ; ceci se fera avec une solution de chlorure de chaux. L'application de cette mesure réduit la mortalité de 27% à 12% et même à 0,23%.

SEMMELEWEIS écrit son mémoire sur l'étiologie de la fièvre puerpérale et en envoie le résumé en Europe, notamment à VIRCHOW et à l'Académie de médecine, présidée par ORFILA, mais il n'en reçoit aucune réponse.

L.-F. DESTOUCHES conclut : *“PASTEUR, avec une lumière plus puissante, devait éclairer cinquante ans plus tard la vérité microbienne de façon irréfutable et totale”.*

1 Louis-Ferdinand DESTOUCHES, chercheur attaché à l'Institut Pasteur

Au cours de son séjour à l'Institut Pasteur, Louis-Ferdinand DESTOUCHES a été affecté comme attaché au laboratoire de protozoologie et de zoologie tropicale dans le service de Félix MESNIL, installé dans le pavillon “Laveran” que celui-ci avait fait aménager avec les fonds de son prix Nobel.

Louis-Ferdinand DESTOUCHES y travaillait dans l'orbe de Serge MÉTALNIKOV, élève de METCHNIKOFF et auteur, en 1900, du premier auto-anticorps expérimental anti-spermatozoïdes et qui étudiait l'immunologie de la “mite” des abeilles ainsi que les modulations des réactions immunitaires chez les lapins soumis à des stimuli auditifs, à la manière de PAVLOV. MÉTALNIKOV s'était établi définitivement en France en 1919, grâce au Docteur ROUX et, en 1920, était Chef de laboratoire dans le service de Microbie morphologique créé par METCHNIKOFF.

Louis-Ferdinand DESTOUCHES effectua au moins un séjour à la station de Roscoff en 1920, en même temps qu'André LWOFF (alors âgé de 18 ans). *“Il y poursuivait sagement -oui sagement- des recherches sur la physiologie des Convoluta. Mais le futur CÉLINE était apparu comme un personnage extraordinaire... dont la conversation était faite de phrases courtes et semée de formules saisissantes, de rapprochements et de jugements inattendus”*, selon André LWOFF qui, titulaire d'une bourse, le rejoignit dans le même service de MESNIL, en octobre 1921.

A Roscoff, Louis-Ferdinand DESTOUCHES était accompagné de son épouse *“fine et charmante , fille du Doyen de l'Ecole de médecine de Rennes”.*

De son étude expérimentale à Roscoff et dans le service, Louis-Ferdinand DESTOUCHES produisit deux notes à l'Académie des sciences, présentées par Edmond PERRIER, Directeur du Muséum d'histoire naturelle :

- la première, le 26 octobre 1920, dans la section de zoologie, est intitulée *“Observations physiologiques sur Convoluta roscoffensi”*, concerne le comportement de ces animalcules en milieu hypertonique ou hypotonique en fonction de la température et l'assimilation de l'acide urique ;
- la seconde, publiée en 1921, est consacrée à la *“prolongation de la vie chez Galleria mellonella”* et résume les constatations des séjours alternés de 24 heures à des températures de 37 ou de 1°C : la vie alternée permet une survie de 25 jours alors que les témoins maintenus à 37°C ont une durée de vie limitée à 14 jours.

On ne trouve pas d'autre trace du passage de Louis-Ferdinand DESTOUCHES à l'Institut, pas plus que dans les *Annales de l'Institut Pasteur* ou les *Comptes rendus de la Société de biologie*. Le “Grand Cours”, qui durait plusieurs mois, avait été interrompu pendant la guerre et ne reprendra qu'en février 1922. Toutefois, il semble avoir fait un séjour à l'Institut Pasteur en 1923.

Il est fort probable que Louis-Ferdinand DESTOUCHES ait pu avoir, notamment lors des déjeuners au “microbe d'or”, devant la datcha des METCHNIKOFF, des échanges de souvenirs, ou de propos, avec Noël FIESSINGER, qui avait observé son syndrome, décrit avec LEROY, sur le front de la Somme, ou DUJARRIC de la RIVIÈRE qui avait été dans les Flandres, ou BESREDKA, polyglotte extraordinaire, Maurice NICOLLE, qui devait partager avec Louis-Ferdinand DESTOUCHES le choix de formules saisissantes, BORREL, POZERSKI qui avait, vingt ans auparavant, été à Roscoff avec Albert de Monaco, au moment de l'affaire DREYFUS, PETTIT et LEGROUX, qui avaient eu la charge de la mise sur pied de la bactériologie dans les armées, Constantin LEVADITI, ROUBAUD, MARCHOUX, peut-être E. et E. WOLLMAN, JUPILLE, et le concierge Joseph MEISTER...

La lecture des deux notes, ainsi que celle de la thèse, ne permet pas de déceler les signes de la nouvelle technique de rédaction qui ont fait le succès des romans de “Louis-Ferdinand DESTOUCHES-CÉLINE”. Le style est conforme aux modèles imposés, voltairien plutôt que bergsonien...

Néanmoins, l'examen des publications parues dans les deux tomes des *Annales de l'Institut Pasteur* pour 1920 et 1921, permet de repérer deux mémoires de Serge MÉTALNIKOV, consacrés à la chenille *Galleria melonella*, concernant l'immunité naturelle et acquise et le rôle de la phagocytose et des cellules géantes, le premier vis-à-vis du bacille tuberculeux et le second vis-à-vis du pneumocoque et du bacille pesteux. La référence à ces deux mémoires, de chacun 13 pages, n'est pas faite par Louis-Ferdinand DESTOUCHES dans sa deuxième note ; c'est cependant l'élevage de chenilles qui est commun à ces deux observateurs et il n'a pu être étudié par Louis-Ferdinand DESTOUCHES qu'avec l'accord de MÉTALNIKOV et le sujet n'a



pu être exploité par Louis-Ferdinand DESTOUCHES que sur incitation de MÉTALNIKOV.

L'arrêt des recherches de Louis-Ferdinand DESTOUCHES n'est pas surprenant, bien que l'étude de la prolongation de la longévité eût pu mériter une suite... Mais l'obtention d'une bourse de recherche était encore plus difficile que maintenant et l'accès au laboratoire était en priorité réservé à ceux qui disposaient d'une fortune personnelle et le montant des allocations ou traitements était décidé parcimonieusement par le Docteur ROUX. Or Louis-Ferdinand DESTOUCHES devait poursuivre ses études de médecine, accomplir ses stages, notamment à l'hôpital Cochin, à la faculté, rue de l'Ecole de médecine et à la maternité Tarnier où il trouve les sources de sa thèse sur SEMMELWEIS et sa lutte pour la prophylaxie de la fièvre puerpérale. Louis-Ferdinand CÉLINE est bien préparé par son passage à l'Institut Pasteur et sa compétence d'hygiéniste, en partie assise sur les règles prescrites par ROUX, CALMETTE et Louis MARTIN, le cérémonial des quatre chambres successives qui jalonnent le trajet de l'hospitalisé, dans les chambres individuelles de l'hôpital, pour s'enthousiasmer par les déductions et les mesures préconisées par SEMMELWEIS.

1 Le CV de Louis-Ferdinand DESTOUCHES, biographie succincte

Louis-Ferdinand DESTOUCHES est né à Courbevoie, le 27 mai 1894, d'un père, licencié ès-lettres, employé d'une agence d'assurances du Phénix mais maréchal des logis et dessinateur satirique, lui-même le fils d'un professeur agrégé au lycée du Havre, probablement très exigeant sur la forme, le langage et le maintien ; il est de petite noblesse normande. La mère est effacée, bien adaptée à son commerce de dentelles, la grand-mère maternelle est Céline GUILOUX, dont il prendra le nom pour ses romans.

Louis-Ferdinand DESTOUCHES passe sa jeunesse à Paris, passage Choiseul, et fréquente les écoles communales, dont celle de Saint-Joseph. Il obtient son certificat d'études et fait différents séjours linguistiques en Allemagne et en Angleterre, et s'y montre studieux et appliqué mais indiscipliné et se vante de son trilinguisme relatif. Ses parents le placent pour son apprentissage dans le commerce des tissus et de la joaillerie, chez divers bijoutiers à Paris et à Nice. En 1912, à l'âge de 18 ans, il s'engage au 12^{ème} régiment de cuirassiers en garnison à Rambouillet. Il ne parle guère de ses obligations de cavalier ou du maniement du sabre ; il est néanmoins brigadier en 1913.

En 1914, il est maréchal des logis et combat dans les Flandres, y est blessé d'une balle au bras (section du nerf radial) le 25 octobre lors d'une mission à Ypres, en garde une invalidité à 70%, reçoit la médaille militaire et les honneurs de la presse, et même la couverture de l'"Illustré national" et devient le *"prototype du héros français"*. Il a été cité à l'ordre du jour du régiment et de la 7^{ème} division le

29 octobre. Il est hospitalisé successivement à Hazebrouck puis au Val de Grâce et à Paul Brousse où il est opéré le 25 janvier 1915 par Antonin Gosset "pour une suture du nerf radial".

Démobilisé, il est placé au bureau des passeports du Consulat français de Londres. Revenu à Paris, il est, en 1916, affecté comme agent commercial de la Compagnie forestière Sangha-Oubangui au Cameroun, ex-colonie allemande, où il reste dix mois, mais il y contracte le paludisme et une entérite chronique et revient en France en 1917. Il prépare ses études secondaires et passe son baccalauréat à Bordeaux en 1919. Il est engagé dans une campagne de propagande de prophylaxie de la tuberculose. A cette occasion, il rencontre le doyen de l'Ecole de médecine de Rennes, Athanase FOLLET et épouse sa fille Edith en 1919. Il fait son P.C.N. et ses études de médecine à Rennes et présente sa thèse à Paris en 1924.

Il est alors engagé par la Société des Nations comme médecin hygiéniste, s'établit à Genève et effectue de nombreuses missions (Etats-Unis, Cuba, Canada, Europe, Afrique). Mais son épouse entame une procédure de divorce qui est prononcé en juin 1926. Louis-Ferdinand DESTOUCHES s'éprend à cette période d'Elisabeth CRAIG, jeune américaine, et trouve en elle *"l'incarnation de tous les fantasmes"* (*Encycl. univ.*).

En 1927, de retour à Paris, il ouvre un cabinet médical et assure des vacations régulières au dispensaire.

En 1932, parution, chez Denoël, du *"Voyage au bout de la nuit"*, auquel le prix Renaudot est attribué, à défaut du Goncourt qui était promis.

De 1937 à 1940, quatre pamphlets paraissent, qui *"comptent parmi les textes les plus violents du siècle et qui restent interdits de publication"* (*Encycl. univ.*). En 1939, il est condamné pour diffamation et s'engage comme médecin de marine à bord du *Chella (Shella ou Chaila)* qui coule un bateau anglais.

Il est engagé comme médecin au dispensaire de Sartrouville puis attaché à celui de Bezons jusqu'en 1940 ; en 1941, il s'établit à Montmartre, 98 rue Lepic, et s'entoure d'amis célèbres (Marcel AYMÉ...) ; il épouse, en 1943, la danseuse Lucette ALMANZOR.

En mai 1944, il décide de quitter la France pour aller au Danemark mais, en juin 1944, il est bloqué avec sa femme à Baden-Baden puis à Sigmaringen, où il reste 5 mois avant de rejoindre Copenhague. Un mandat d'arrêt est délivré contre lui sous l'inculpation de trahison et une demande d'extradition est adressée au Danemark ; il est incarcéré pendant 14 mois puis est libéré sur parole en 1947. Mais il ne peut encore rentrer en France.

Le 21 février 1950, le procès se déroule et CÉLINE est condamné à un an de prison et 50.000 F d'amende et frappé d'indignité nationale ; mais en 1951, le tribunal militaire l'amnistie en tant qu'ancien combattant blessé de guerre sous son nom de L.F. DESTOUCHES, ce qui faisait moins de vagues que s'il se fût agi de F. CÉLINE (TIXIER-VIGNANCOURT).



En 1951, CÉLINE quitte le Danemark et, amnistié par le tribunal militaire, rentre en France. Il s'établit à Meudon dans un "modeste" pavillon, en haut de la route des Gardes. Lucette y donne des leçons de danse, notamment à l'une des pasteuriennes (lectrice de ces lignes) alors âgée de 14 ans, qui se souvient et proteste sur le qualificatif de "modeste" accordé à ce pavillon qui est en réalité une maison de 3 étages avec une salle de danse, dont le programme supervisé par CÉLINE comportait des exercices de respiration inspirés des danses de l'Inde. CÉLINE était souvent assis dans sa cour pour accueillir les élèves, réincarnant le professeur P. de l'Institut Bioduret Joseph.

Il retournait ensuite dans son bureau et retrouvait son perroquet préféré et contemplait sa volière ou la maison d'architecture danoise qu'il avait fait construire...

Louis-Ferdinand CÉLINE mourut à Meudon le 1^{er} juillet 1961.

1 L'écriture

- L'écriture manuscrite. La distribution récente par les Editions Gallimard de 12 feuillets manuscrits permettra aux spécialistes d'y déceler diverses caractéristiques mais pas de pouvoir affirmer l'appartenance à une classe "d'idéalistes passionnés", ou de psychose systématisée. Une longue analyse serait nécessaire, qui s'écarte de notre sujet limité. Il serait pourtant d'un certain intérêt d'analyser la dérive de l'expression écrite à partir du style très

conventionnel des notes à l'Académie et au cours de sa thèse jusqu'en 1924 et la rédaction du *Voyage*.

- Quatre cents ans après les *Essais* de MONTAIGNE, Louis-Ferdinand DESTOUCHES introduit une modalité d'expression en langue française et l'abandon de la construction syntaxique, héritée des Romains. Il est destructeur féroce de la forme et montre d'emblée ce qui frappe et restitue dans le message écrit "l'émotion du langage parlé. Il a peut-être cueilli dans ses diverses fréquentations à Londres ou en Afrique occidentale les sources de ses nouveaux modes de communication analogues au "pidgin-english" d'Extrême-Orient.

Son passage à l'Institut Pasteur lui a servi de premier galop d'essai et de choix de son sujet de thèse et de rédaction, mais il sait que la vie est courte, la longévité et la sérénité très menacées et que la mort est toujours à l'affût. SEMMELWEIS qui a été lui-même emporté ultérieurement dans les tourbillons, est né en 1818, après que "pendant vingt ans, la force et l'enthousiasme de vingt peuples surgissaient de l'Europe et l'éventraient".

"Lorsque Louis-Ferdinand DESTOUCHES quitte l'Institut, il a probablement compris qu'en matière de recherche, le succès est aléatoire, la notoriété longue à venir, si elle vient jamais, quant à la gloire..." "mais il avait balayé l'Institut Pasteur du faisceau de son regard implacable" et "son œil inquisiteur avait saisi les médiocres et les maniaques pour en broser la fresque de l'Institut Bioduret dans le Voyage au bout de la nuit" (A. LWOFF).

RÉFÉRENCES

1. CÉLINE L F. *Voyage au bout de la nuit*, Ed. Gallimard NRF (La Pléiade).
2. CÉLINE Louis Ferdinand. SEMMELWEIS, Editions Gallimard, 1999.
3. DELAUNAY A. Institut Pasteur.
4. DESTOUCHES LF. Notes à l'Académie des sciences, 1920 et 1921, **179**, 998-999.
5. Encyclopaedia universalis : Céline
6. LEGOUT Sandra. Mémoire de DEA. Ecole des Hautes études. La famille pastoriennne (1889-1914) et Exploration des Archives
7. LWOFF A. Louis-Ferdinand CELINE et la recherche scientifique. In *Jeux & combats* d'André LWOFF. Fayard Ed., 1981, pp. 227-234.
8. MÉTALNIKOV S. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, **44**, p. 888-910 & 1921, **35**, 363-377.

Addition à la rubrique Louis-Ferdinand CÉLINE de l'*Encyclopaedia universalis*, par André EYQUEM



NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

q NOTICES NÉCROLOGIQUES

• La direction de l'Institut Pasteur a la tristesse de faire part du décès, survenu le 2 mars 2002 à Saintes, de **Monsieur Pierre DESTOMBES**, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur.

Né le 10 août 1912 à Roubaix (Nord), Monsieur DESTOMBES était médecin, biologiste, diplômé de géologie. Il avait suivi le grand cours de l'Institut Pasteur (1947) et était diplômé en anatomie pathologique (Paris, 1948) et en cancérologie (1951).

Médecin du corps de santé de la marine, sa carrière le conduisit d'abord à Madagascar de 1940 à 1946 où il exerce les fonctions de clinicien et d'épidémiologiste. Après une solide formation de biologiste et d'anatomopathologiste à Paris, il rejoint l'Institut Pasteur de la Guyane française de 1948 à 1951 à Cayenne où il est responsable du service de la lèpre. Avec H. FLOCH et J. TRÉFOUËL, il met au point le premier traitement spécifique de la lèpre par la sulfone mère. Il développe également l'activité du service d'anatomie pathologique de l'Institut Pasteur et se spécialise en histopathologie infectieuse. A son retour de Cayenne, il exerce ses activités dans l'unité d'histopathologie de l'Institut Pasteur dirigé par J. LEVADITI et suit les cours de carcinologie de l'Institut Gustave Roussy à Villejuif (1951).

De 1952 à 1955, il rejoint l'Institut Pasteur de Saigon au Vietnam, y développe la production du BCG et crée le laboratoire d'anatomie pathologique. Il décrit, le premier, les spécificités de la pathologie infectieuse et cancéreuse des populations du Vietnam.

A son retour d'Asie, il est affecté dans l'unité de Jean LEVADITI et y exercera ses activités pendant 22 années de 1955 à 1977. Il y développe une intense activité de recherche et d'expertise dans des domaines très variés d'histopathologie infectieuse humaine et expérimentale. Il anime les laboratoires d'anatomie pathologique des Instituts Pasteur du Réseau international : Saigon, Phnom Penh, Brazzaville, Yaoundé, Dakar, Abidjan, Antananarivo, Addis Abeba, Tunis, Tanger, Nouméa, Fort de France, Cayenne et cette activité s'étend à d'autres laboratoires publics et privés. Expert reconnu au niveau international en histopathologie infectieuse et tropicale, il décrit en 1965 une entité qui porte son nom "Histiocytose sinusale avec surcharge lipidique" ou maladie de Destombes-Rosai-Dorfman, ces deux derniers ayant décrit en 1969 un syndrome similaire. Il est nommé Professeur le 1^{er} janvier 1973.

Pierre DESTOMBES a rendu de grands services à l'Institut Pasteur. Il était un animateur exceptionnel pour les laboratoires d'anatomie pathologique des instituts du réseau et il a développé avec J. LEVADITI et P. RAVISSE l'histopathologie expérimentale pour plusieurs unités et laboratoires de l'Institut Pasteur. Plus de 200 publications témoignent de cette activité scientifique riche et originale soutenue sans relâche jusqu'à sa retraite en 1977.

Pierre DESTOMBES laisse le souvenir d'un homme rigoureux, passionné et généreux.

La direction et le personnel de l'Institut Pasteur présentent à sa famille l'expression de leurs condoléances. La cérémonie mortuaire a eu lieu à Saintes (Charente-Maritime) le 6 mars 2002.

• La direction de l'Institut Pasteur a la tristesse de faire part du décès, survenu le 3 avril 2002, de **Monsieur Joseph JACOB**, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur.

Monsieur Joseph JACOB est né en 1918 à Liège. Diplômé de Sciences naturelles et médicales de l'université de Liège et docteur en médecine, il commence sa carrière à Liège, comme Chargé de recherche. En 1948, il devient Chef du laboratoire de pharmacodynamie, dans le service de Chimie thérapeutique à l'Institut Pasteur, puis Chef de l'unité de Pharmacologie et de toxicologie en 1979. Nommé au grade de Professeur en 1971, Monsieur Joseph JACOB a pris sa retraite en 1987.

Monsieur Joseph JACOB s'est notamment intéressé aux récepteurs sérotoninergiques et a étudié leur rôle dans le fonctionnement normal et pathologique du cerveau. Il a consacré ses efforts à comprendre les mécanismes d'action des médicaments, particulièrement les analgésiques opiacés et les antagonistes sérotoninergiques, dans le but de contribuer à la thérapeutique dans ce domaine alors tellement pauvre en substances à la fois efficaces et dépourvues d'effets indésirables. Il a effectué de nombreuses expertises et essais de toxicité à la demande du Département médical de l'Institut Pasteur ou de l'Institut Pasteur Production.

Par ailleurs, Monsieur Joseph JACOB a largement participé aux enseignements des DEA de Pharmacodynamie, Pharmacologie et Toxicologie, laissant aux étudiants l'impression d'un homme sérieux, très compétent et exigeant. Pour ses travaux, il a obtenu le prix Bellion de l'Académie des sciences en 1974.

Monsieur Joseph JACOB a rendu de grands services à l'Institut Pasteur, en particulier dans de nombreuses commissions d'évaluation et en le représentant en tant que spécialiste reconnu du médicament. Il a joué un rôle important dans la Société de pharmacologie et a notamment contribué à l'essor de ses publications.

Monsieur Joseph JACOB laisse le souvenir d'un homme rigoureux et solide, très investi dans sa tâche de chercheur. Il fut un défenseur de l'esprit pasteurien, en associant le dévouement à la science et à la santé publique, ainsi qu'à la défense intransigeante de l'intégrité de l'Institut.

q DISTINCTIONS

• **A. ULLMANN reçoit la Médaille d'Or Robert Koch**

La fondation Robert Koch a décerné la médaille d'Or Robert Koch à **Agnès ULLMANN**, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur et Directeur de recherche émérite au CNRS.



Décerné chaque année, le prix Robert Koch est en Allemagne l'une des plus hautes distinctions scientifiques. La fondation Robert Koch encourage la recherche fondamentale dans le domaine des maladies infectieuses et d'autres pathologies largement répandues.

La remise de la médaille aura lieu le 28 octobre 2002 dans le cadre de l'Université de Bonn.

Née en Roumanie en 1927, Agnès ULLMANN travaille depuis 1960 à l'Institut Pasteur. Elle fut pendant longtemps une proche collaboratrice du Professeur MONOD et a dirigé l'unité de Biochimie des Régulations cellulaires d'avril 1979 à décembre 1996. Elle a consacré une grande part de ses activités de recherche à l'étude de la répression catabolique et fut la première à démontrer le rôle de l'AMP cyclique dans la régulation de la transcription.

Agnès ULLMANN a également organisé l'enseignement de la Microbiologie fondamentale à l'Institut Pasteur. Enfin, elle a occupé pendant de nombreuses années le poste de Directeur des Applications de la Recherche (Source : BIP 12/03/2002).

• A. SCHERF reçoit la Médaille d'argent du CNRS

Le CNRS a décerné sa Médaille d'argent 2001, catégorie Sciences de la vie, à Artur SCHERF, Directeur de recherche au laboratoire *Bases génétiques et moléculaires des interactions de la cellule eucaryote* à l'Institut Pasteur.

Ses recherches portent principalement sur les molécules de surface de l'hématie parasitée par *Plasmodium falciparum* et leur implication dans la physiopathologie du paludisme.

La Médaille d'argent du CNRS distingue chaque année «un chercheur qui a acquis une reconnaissance nationale et internationale pour la qualité, l'originalité et l'importance de ses travaux».

La cérémonie de remise des médailles a eu lieu le 10 avril au siège du CNRS, Paris XVI.

Pour en savoir plus sur cette nomination, rendez-vous sur le site du CNRS :

<http://www.cnrs.fr/cw/fr/nomi/nominat.html> (Source : BIP 28/03/2002).

• Quatre Pasteuriens nommés Chevaliers de la Légion d'Honneur

Ont été nommés Chevaliers de la Légion d'Honneur par décret du 29 mars 2002 :

- Margaret BUCKINGHAM, chef du Département de Biologie du Développement et chef de l'Unité de Génétique Moléculaire du Développement
- Paul BREY, chef de l'Unité de Biochimie et de Biologie Moléculaire des Insectes
- Antoine DANCHIN, chef de l'Unité de Génétique des Génomes Bactériens
- Simon WAIN-HOBSON, chef de l'Unité de Rétrovirologie Moléculaire (Source : BIP 02/04/2002).

q DÉCISIONS - NOTES DE SERVICE ET D'INFORMATION

• Nouveau Directeur à l'Institut Pasteur de Ho Chi Minh ville

Depuis le 18 janvier 2002, Madame NGUYEN THI KIM TIEN, Docteur en médecine, a été nommée Directeur de l'Institut

Pasteur d'Ho Chi Minh ville par décision du Ministre de la Santé de la République Socialiste du Vietnam.

Site du Réseau International des Instituts Pasteur et Instituts associés :

<http://www.pasteur.fr/pasteur/dgreseau/index.html> (Source : BIP 15/02/2002).

• Assemblée générale extraordinaire du 5 mars 2002

L'Assemblée générale extraordinaire du 5 mars 2002 a

- élu Patrick GRIMONT, chef de l'unité *Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes*, au Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur, en remplacement de Françoise BARRÉ-SINOUSI.
- adopté la modification du titre IV «Gestion financière» des statuts, pour l'adapter aux règles du nouveau plan comptable des associations et fondations, qui imposent désormais que les libéralités (dons et legs) soient inscrites au compte de résultat et qui ne permettent plus de prélever une partie des fonds de dotation pour le financement des investissements.

Par ailleurs, le seuil d'affectation des dons et legs aux ressources d'exploitation a été relevé de 1 million de Francs à 300.000 Euros (près de 2 millions de Francs) (Source : BIP 07/03/2002).

• Nouveau Directeur pour l'Institut Pasteur de Rome

Le Professeur Ernesto di MAURO remplace le Professeur Maurizio BRUNORI à la tête de l'Institut Pasteur-Fondation Cenci Bolognetti de l'Université La Sapienza de Rome, qui fait partie du Réseau des Instituts Pasteur et Instituts associés.

M. BRUNORI est Professeur au Département de Génétique et Biologie moléculaire de l'Université de Rome La Sapienza.

Créé en 1976, l'Institut Pasteur de Rome compte actuellement dans ses rangs 186 personnes. Ses thématiques de recherche sont les suivantes :

- Chimie pharmaceutique
- Génomique
- Immunologie cellulaire et moléculaire
- Structure et fonction des protéines
- Infections virales et paludisme
- Virologie et génétique moléculaires

Site internet : <http://w3.uniroma1.it/pasteur/> (Source : BIP 15/03/2002).

• Véronique WALLON nommée Secrétaire Générale

Véronique WALLON a rejoint l'Institut Pasteur le 4 mars pour y exercer les fonctions de Secrétaire Générale. Elle est chargée principalement de suivre les grands projets collectifs et de coordonner les actions et les travaux de la direction.

Agée de 48 ans, mariée et mère de deux enfants, Véronique WALLON est agrégée de mathématiques, ancienne élève de l'ENA et membre de l'Inspection générale des affaires sociales. Elle a été secrétaire générale de l'Ecole Polytechnique de 1991 à 1995, puis adjointe au directeur de l'Administration Générale, du personnel et du budget du Ministère de l'emploi et de la solidarité, chef du service des ressources humaines, avant d'être nommée en mars 2000 au cabinet de Michel SAPIN, Ministre de la fonction publique et de la réforme de l'Etat (Source : BIP 19/03/2002).



• **P.E. BOST, nommé chargé de mission pour la chimie thérapeutique**

Pierre-Etienne BOST rejoint l'Institut Pasteur en qualité de Chargé de mission auprès du Directeur général adjoint chargé des affaires scientifiques et médicales, pour le développement de la chimie thérapeutique, et ce dans le prolongement des travaux de prospective scientifique conduits en 2000-2001. Il assistera également le directeur de la valorisation et des partenariats industriels pour les affaires touchant à l'industrie pharmaceutique.

Il rendra le 15 juillet 2002 à la direction générale un premier rapport de situation et de proposition, résultant des entretiens internes et de consultations d'experts du domaine, en prenant en compte les contraintes particulières à l'Institut Pasteur.

Pierre-Etienne BOST est ingénieur-chimiste, diplômé du MIT (Massachusetts Institute of Technology). Après une thèse de doctorat dans le département de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur, il a fait l'essentiel de sa carrière en recherche pharmaceutique. Directeur des recherches à Rhône-Poulenc Santé et directeur du développement pharmaceutique à Rhône-Poulenc Rorer, puis directeur Recherche & Développement à Rhodia, Pierre-Etienne BOST est membre de l'académie des technologies (Source : BIP 16/04/2002).

• **Composition du Conseil Scientifique**

Ont été élus le 6 mars 2002 pour un mandat de quatre ans :

- **Pascale COSSART**, chef de l'Unité des Interactions Bactéries-Cellules
- **Charles BABINET**, chef de l'Unité de Biologie du Développement.

Le Conseil d'Administration du 11 avril 2002 a nommé au Conseil Scientifique

de l'Institut Pasteur, pour un mandat de quatre ans :

Antoine GESSAIN, Chef de l'unité d'Epidémiologie et Physiopathologie des Virus Oncogènes.

Le nouveau bureau du Conseil Scientifique sera désigné au cours de la séance du 4 juin 2002 (Source : BIP 15/04/2002).

• **Création d'unités postulantes et re-création d'unité**

Sur la proposition de Philippe KOURILSKY et après avis favorable du Conseil scientifique, le Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur, en sa séance du 11 avril 2002, a prononcé

- la création de l'unité postulante *Reproduction, Fertilité et Populations*. Elle sera placée sous la direction de Monsieur **Kenneth McELREAVEY**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Biologie du Développement ;
- la transformation du laboratoire des Régulations transcriptionnelles en unité postulante des *Régulations transcriptionnelles*. Cette unité postulante sera dirigée par Madame **Annie KOLB**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Microbiologie fondamentale et médicale.
- la transformation du laboratoire de Génétique moléculaire de la Morphogenèse en unité postulante de *Génétique moléculaire de la Morphogenèse*. Cette unité postulante

sera dirigée par Monsieur **Benoît ROBERT**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Biologie du Développement.

- la transformation du laboratoire de Biophysique de l'ADN en unité postulante de *Stabilité des Génomes*. Cette unité postulante sera dirigée par Monsieur **Aaron BENSIMON**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Structure et Dynamique des Génomes.

- la re-création de l'unité de *Génétique moléculaire murine*. Cette unité, rattachée au département de Biologie du Développement, reste placée sous la direction de Monsieur **Philip AVNER**, Professeur à l'Institut Pasteur.

Ces décisions prendront effet à compter du 1^{er} mai 2002 (Source : BIP 16/04/2002).

q **INFORMATIONS DIVERSES**

• **Appel d'offres pour des cours dans le Mercosur**

Dans le cadre de la Coopération AMSUD-Pasteur, le premier appel d'offres pour organiser des cours de haut niveau dans la région du Mercosur (Argentine, Brésil, Paraguay, Uruguay) est lancé dans les domaines de la Santé publique, de la Recherche biomédicale, de la Biologie, de la Microbiologie, de la Biotechnologie, et de la Gestion de transfert technologique et de l'innovation.

Date limite de candidature : 30 avril 2002. Appel d'offre à l'adresse :

<http://www.pasteur.fr/pasteur/international/AMSUDAppel.htm>

La Coopération AMSUD-Pasteur est une collaboration scientifique entre les pays du Mercosur et l'Institut Pasteur. Cette coopération a pour objectif général de contribuer au développement de la recherche biologique, biomédicale et biotechnologique dans la région du Mercosur. Elle devrait contribuer à l'essor des sciences fondamentales, de la santé publique et de l'industrie sur un plan régional. La mise en réseau des Universités et Instituts de recherche des pays du Mercosur avec des Instituts de recherche européens, notamment l'Institut Pasteur, est l'un des objectifs de cette coopération.

Coopération AMSUD-Pasteur :

<http://www.pasteur.fr/pasteur/international/amsud.html> (Source : BIP 25/03/2002).

• **Appels d'offre de l'ARC en ligne**

Le calendrier des appels d'offre et les différents types de financement de l'ARC (Association pour la Recherche contre le Cancer) sont désormais en ligne à l'adresse : <http://www.arc.asso.fr>

Les formulaires de candidatures sont disponibles par téléchargement sur ce site.

L'ARC propose également de vous informer par e-mail 3 à 4 fois par an de l'actualité de ses appels d'offre, en vous abonnant gratuitement à une «newsletter ARC-Chercheurs» (sur le site, cliquez sur la rubrique «accès chercheurs»). (Source : BIP 26/03/2002).



• Création du LEDA

Le LEDA (groupe d'intérêt scientifique "Liaison, Education, Diagnostic et Assistance") est une structure de **télé médecine** via l'outil spatial pour les pays en développement.

L'Institut Pasteur, le CNES (Centre National d'Etudes Spatiales), le MEDES (Institut de Médecine et de Physiologie Spatiales), "Médecins du Monde", "Douleur sans Frontière", "Formation Professionnelle Développement" et "Santé, Pathologie-Cytologie et Développement", viennent de signer l'accord de constitution d'une nouvelle structure opérationnelle de santé sans but lucratif : le LEDA,

Le LEDA est issu d'une initiative du Ministère de la Recherche, soucieux d'adapter les moyens modernes de télécommunications par satellites du CNES pour apporter une aide au développement des compétences et des infrastructures de soins dans les pays en voie de développement. Intranet :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/01LEDA.html> (Source : BIP 28/01/2002).

• Procès Hormone de croissance

* L'Institut Pasteur et l'Association France Hypophyse, représentée par le Ministre de l'Emploi et de la Solidarité, ont été assignés, le 13 mars 2002, devant le Tribunal de Grande Instance de Montpellier, par la famille d'une jeune femme décédée en juin 2001 d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob, attribuée au traitement par l'hormone de croissance extractive qu'elle avait suivi en 1985. Cette assignation est indépendante de l'instruction au pénal, ouverte en 1996, et toujours en cours.

Cette procédure s'appuie sur la loi relative à «la responsabilité du fait des produits défectueux» qui désigne le producteur comme responsable, même en l'absence de faute, et ce, "sans autre preuve à rapporter".

Or, contrairement aux termes de l'assignation, l'Institut Pasteur n'était pas le fabricant du produit.

Par définition, rien sur la compréhension des faits ne pourra sortir de cette audience, d'autant que la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, qui a fabriqué et distribué le médicament, n'est pas assignée et sera donc absente <http://www.pasteur.fr/interne/bip/archives/msg000439.html> (Source : BIP 11/03/2002).

* Audience du 13 mars 2002 :

Le Tribunal de Grande Instance de Montpellier a décidé, le 13 mars 2002, de reporter le procès intenté à l'Institut Pasteur et à France Hypophyse pour permettre à l'ensemble des parties d'être entendues afin de rechercher la vérité à laquelle tout le monde aspire.

L'Institut Pasteur tient à rappeler de la façon la plus formelle que, contrairement à ce beaucoup croient - et continuent à dire -, il n'était pas le producteur de l'hormone de croissance.

L'Institut Pasteur était uniquement chargé par les pouvoirs publics, agissant dans le cadre d'une mission de santé publique, d'une étape intermédiaire d'extraction de l'hormone brute, à partir des hypophyses qui lui étaient

fournies. Cette hormone brute, produit intermédiaire, était livrée sous la forme d'une poudre lyophilisée en flacon de 5 g à la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris. Cette dernière était responsable de la mise en forme pharmaceutique, des traitements appropriés, de tous les contrôles, du dosage, du conditionnement en ampoules injectables et de la distribution, sous l'appellation conjointe "France Hypophyse - Pharmacie centrale des Hôpitaux".

Or, la Pharmacie centrale des Hôpitaux n'est pas présente dans les débats car c'est un service public administratif qui ne relève pas du tribunal de Grande Instance.

C'est la raison pour laquelle l'Institut Pasteur avait demandé le renvoi devant un Tribunal Administratif afin que les débats impliquent tous les acteurs concernés, sans lesquels la compréhension de ce drame ne pourra pas être établie.

Il est en effet encore impossible aujourd'hui de déterminer les causes d'une éventuelle contamination, à quel stade et comment elle se serait produite. D'une part, la traçabilité des lots d'hormone de croissance est difficile à établir de façon sérieuse et, d'autre part, de nombreuses questions scientifiques restent, en tout état de cause, sans réponse à ce jour (Source : BIP 13/03/2002).

• Résurgence de la coqueluche chez l'adulte : attention aux bébés!

La coqueluche, due à la bactérie *Bordetella pertussis*, est aujourd'hui la première cause de mortalité par infection bactérienne chez les nourrissons de moins de deux mois. Comment sont-ils contaminés ? Médecins, épidémiologistes et chercheurs ont montré que les jeunes parents, bien que vaccinés dans l'enfance, pouvaient contaminer leurs bébés, leur protection ayant diminuée au cours du temps. Une étude menée en Région Parisienne depuis fin 1999 met en évidence une proportion élevée de cas de coqueluche chez l'adulte : 32% des adultes toussant depuis plus de 7 jours sans cause évidente sont infectés par la bactérie responsable de la coqueluche... Ce qui pourrait signifier qu'à l'échelon national, 300.000 personnes souffrent actuellement de coqueluche !

Cette enquête soulève donc la question d'un éventuel rappel vaccinal chez l'adulte. L'intérêt d'une telle mesure en matière de santé publique va devoir faire l'objet d'études complémentaires.

Rappelons que la primo-vaccination a lieu à 2-3-4 mois : les nourrissons de moins de deux mois ont donc un risque élevé de contracter l'infection auprès d'un sujet malade.

L'étude, à paraître dans *Journal of Infectious Disease*, a été menée, pour l'aspect conception et diagnostic biologique, par Nicole GUISO et ses collaborateurs du Centre National de Référence de la Coqueluche et autres Bordetelloses, à Institut Pasteur.

Pour en savoir plus, vous pouvez consulter le communiqué de presse diffusé

le 16 avril 2002 à l'adresse suivante :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/02coqueluche.htm> (Source : BIP/18/04/2002).



ENSEIGNEMENT

CALENDRIER DES COURS DE L'INSTITUT PASTEUR

(par ordre alphabétique)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2002-2003

Cours	Dates	Dates de clôture des inscriptions	D.E.A.
Analyse des Génomes	6 janvier au 27 février 2003	15 septembre 2002	Oui
Bactériologie Médicale	Année universitaire 2003-2004	-	-
Biochimie des Protéines	13 janvier au 10 mars 2003	15 septembre 2002	Oui
Biologie Moléculaire de la Cellule	10 mars au 11 avril 2003	1 ^{er} décembre 2002	Oui
Développement et Plasticité du Système Nerveux	23 septembre au 18 octobre 2002	15 juin 2002	Oui
Entomologie Médicale	Année universitaire 2003-2004	-	-
Génétique cellulaire et moléculaire	9 septembre au 25 octobre 2002	15 juin 2002	Oui
Génétique de la Souris	25 novembre au 20 décembre 2002	23 septembre 2002	-
Immunologie Approfondie	4 novembre 2002 au 10 janvier 2003	15 juin 2002	Oui
Informatique en Biologie	début janvier à fin avril 2003	1 ^{er} octobre 2002	-
Microbiologie Générale : 1/ <i>Bio-diversité bactérienne</i> 15 novembre 2002 2/ <i>Relations structure-fonction dans la sécrétion et la régulation transcriptionnelle chez Escherichia coli</i>	16 septembre au	15 juin 2002	Oui
Mycologie Médicale	28 avril au 20 juin 2003	1 ^{er} novembre 2002	-
Outils Moléculaires et Epidémiologie de la Tuberculose	2 au 13 septembre 2002	15 juin 2002	-
Virologie Fondamentale	début janvier à fin mars 2003	15 juin 2002	Oui
Virologie Systématique	Année universitaire 2003-2004	-	-

SECRETARIAT DES ENSEIGNEMENTS

INSTITUT PASTEUR

25-28, RUE DU DOCTEUR ROUX - 75724 PARIS CEDEX 15

Tél. : + 33 (0)1 45 68 81 41 ou + 33 (0)1 40 61 33 62 - Téléc. : + 33 (0)1 40 61 30 46

Site Web : <http://www.pasteur.fr/formation/>



INFORMATIONS ¹

I - CONGRÈS ET COLLOQUES

Juillet 2002

- 8 au 13 juillet à Paris (Institut Pasteur) et Evry (Génopole)

Symposium on Macromolecular Networks

Sous l'égide de la génopole d'Evry et de l'Institut des Hautes Études Scientifiques se tiendra à Paris, un Symposium international sur les réseaux macromoléculaires, suivi à Evry, d'un workshop sur la circulation et l'interaction des protéines régulatrices avec l'ADN :

- Symposium on Macromolecular Networks : 8 - 12 juillet, Institut Pasteur, Paris
- Workshop on Regulatory Proteins Interplay and Traffic on DNA : 12 et 13 juillet, Evry

Pour toute information complémentaire et pour s'inscrire, consulter le site : <http://www.bio-symposium.com>

- 22 au 26 juillet à Vienne

11^{ème} Congrès Européen sur l'Obésité

- Mondial Congress AQHE and ISSSED 2002
Faulmannngasse 4 1040 Wien/Vienna – Austria
Fax: +43-1-586 91 85

- 27 juillet au 1^{er} aout, Palais des Congrès (Paris)

Xth International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology. Xth International Congress of Virology. XIIth International Congress of Mycology <http://www.IUMS-PARIS-2002.com> (en français)

Septembre 2002

- 5 et 6 septembre à Ploufragan (France)

2^{ème} colloque international francophone de bactériologie vétérinaire

- ISPAIA, Zoopole Développement, BP 7, 22440 Ploufragan, France.
Tél: 02 96 78 61 30 ; Fax :02 96 78 61 31 ;
E-mail : bacterio2002@zoopole.asso.fr

II - ENSEIGNEMENT ET FORMATION

COURS INTERNATIONAUX

- 4 au 7 juillet 2002 à Helsingor (Danemark)

5th International Workshop on Pathogenesis and host responses in *Helicobacter* infections

- K.A. Kroghfelt, Dpt of Gastrointestinal Infections, Statens Serum Institut, 5 Artillerivej 2300S Copenhague, Danemark, Tél: 45 32 683745, Fax: 45 32 688238, E-mail: kak@ssi.dk

CRITT Bio-Industries Midi-Pyrénées

- Véronique Paquet, INSA, 135 avenue de Rangueil 31077 Toulouse cedex 4, Tél : 05 61 55 94 43/9434, Fax : 05 61 55 94 00, Web : www.critt.net

- 23 au 26 septembre 2002

Initiation à la biologie moléculaire et au génie génétique des procaryotes

- 7 au 11 octobre 2002

Utilisation des puces à ADN : du monde microbien à la santé humaine

III - PRIX/APPELS D'OFFRES

- L'INRA recrute 38 chercheurs (CR1 et CR2) dans les domaines suivants : Analyse Physico-Chimique, Génétique, Physiologie, Nutrition, Immunologie, Microbiologie, Bio-Informatique et Sciences Economiques et Sociales.

Pour tout renseignement, vous pouvez consulter le site web de l'INRA (www.inra.fr, rubrique "travailler à l'INRA") ou contacter le service des concours de l'INRA (01 42 75 90 77). Clôture des candidatures fin juillet.

IV - BOURSES ET STAGES DOCTORAUX ET POST-DOCTORAUX

- Bourses doctorales et post-doctorales de l'ANRS
L'ANRS soutient des projets et des recherches portant sur l'ensemble des recherches sur le VIH/sida, les recherches sur d'autres rétrovirus dès lors qu'elles sont utiles à la

compréhension de la physiopathologie de l'infection par le VIH, la recherche clinique, les essais thérapeutiques et la recherche en santé publique dans le domaine de l'hépatite C.

¹ Les congrès et colloques ne sont mentionnés qu'une fois



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

- Bourses de recherche : dominique.fauveau@anrs.fr ;
fax : 01 53 94 60 01
Recherche clinique et thérapeutique :
jacqueline.bernard@anrs.fr ; téléc. 01 53 94 60 02.
Recherche sur l'hépatite C : jacqueline.bernard@anrs.fr ;
fax : 01 53 94 60 02.
Recherche en biologie fondamentale : nathalie.le-
mehaute@anrs.fr ; fax 01 53 94 60 03.
Recherche en santé publique et sciences de l'homme et
de la société : annie.collin@anrs.fr ; fax 01 53 94 60 05.
Recherche dans les pays en développement :
nevada.mendes@anrs.fr ; fax 01 53 94 60 03.
Date limite : 15 septembre 2002
Renseignements : Fax : 01 53 94 60 01,
Adresse : ANRS - 101, rue de Tolbiac -75013 Paris
- **Bourses de l'association pour la recherche contre le cancer (ARC)**
Date limite : 15 septembre 2002 (session d'automne 2002)
→ **Renseignements** : Tél : 01 45 59 58 68, Fax : 01 45 59 58 80,
 - **Bourses de la Ligue contre le Cancer**
Pour les bourses de thèse, les bourses de fin de thèse (ou bourse relais) et les bourses post-doctorales en France ou à l'étranger, la date limite de dépôt des dossiers est fixée au **15 septembre 2002**
→ **Renseignements** : Fax : 01 44 23 21 49
De nombreuses propositions de thèses en France et à l'étranger ainsi que des stages post-doctoraux sont disponibles sur le site de l'**Association Bernard Gregory (ABG)** : <http://www.abg.asso.fr>
 - **Bourses et subventions de la FRM**
 - **Fin de thèse, Soudure CandidatInserm/CNRS**
date limite : 24 juillet 2002 - 16 octobre 2002
responsable : Chantal Adrien; 33 (0)1 44 39 75 73 ;
chantal.adrien@frm.org
 - **Stage Post-Doctoral à l'Etranger Accueil de Chercheur Etranger**
date limite : 24 juillet 2002 - 16 octobre 2002
responsable : Christèle Depaepe ; 33 (0)1 44 39 75 71;
christele.depaepe@frm.org
 - **Aide au Retour Niveau 1 et Aide au Retour Niveau 2**
date limite : 11 septembre 2002
responsable : Gaëtane Pollin; 33 (0)1 44 39 75 74;
gaetane.pollin@frm.org
 - **Subvention exceptionnelle**
date limite : 24 juillet 2002 - 16 octobre 2002
responsable : Sylvie Melin; 33 (0)1 44 39 75 87;
sylvie.melin@frm.org
 - **Subvention pour l'Implantation d'une Nouvelle équipe**
date limite : 11 septembre 2002
responsable : Sylvie Melin ; 33 (0)1 44 39 75 87 ;
sylvie.melin@frm.org
 - **Bourses de la Fédération des maladies orphelines**
Date limite de dépôt : le 1^{er} septembre 2002 à minuit pour le thème 1 (cachet de la poste faisant foi) ; le 15 Octobre à minuit pour les thèmes 2 et 3.
<http://membres.lycos.fr/afrg/BOURSES2002.htm>
 - **Bourses de l'AFRT**
<http://www.afrt.org/boursetrouve.htm>
 - **Bourses de l'AFERO** (Association française d'études et de recherches sur l'obésité)
Bourses de congrès
→ Mme Annick QUIGNARD-BOULANGÉ, INSERM 465, Institut des Cordeliers ; 15, rue de l'Ecole de Médecine; 75270 Paris cedex 06. Tél : 01 42 34 69 22 ; Fax : 01 55 42 92 77
 - **Bourses et subventions de l'AFM** (Association française contre les myopathies)
Aides aux études (jeunes chercheurs)
Subventions (chercheurs statutaires)
→ Secrétariat Permanent du Conseil Scientifique de l'AFM, Madame Dominique DUGUE ; 13, place de Rungis; 75013 Paris; Tél. : 01 44 16 27 00 ; téléc. : 01 45 80 37 36
 - **Bourses de l'Association Claude Bernard Bourses-missions** : Guy WEISWEILLER : 1^{ère} semaine de novembre
→ Mme Arlette CORNAVIN
13, rue Scipion ; 75005 Paris ; Tél. : 01 40 27 42 79 ; téléc. : 01 40 27 52 61
 - De nombreuses propositions de thèses en France et à l'étranger ainsi que des stages post doctoraux sont disponibles sur le site de l'Association **Bernard Gregory (ABG)** ; <http://www.abg.asso.fr>

V - DIVERS

- De nombreuses informations sur les congrès, les produits et l'emploi en biologie sur le site Labgeneration : <http://www.labgeneration.com>
- **Création de l'A.R.M.A. (Association pour la Recherche sur les Maladies Allergiques)**
L'allergie et les maladies qui en découlent concernent plus de 25% de la population française. Pour freiner la progression de cette pathologie, l'A.R.M.A. a pour objectifs :
 - de **promouvoir** la recherche sur les maladies allergiques et les pathologies liées à l'environnement,
 - d'**organiser** des protocoles de recherche et des actions de formation,
 - de **valoriser** les nouvelles voies thérapeutiques et diagnostiques,
 - et de **diffuser** les connaissances
- Président fondateur : Professeur Bernard David - Vice-Président : Professeur Moncef Guenounou - Siège social : Laboratoire d'Immunologie, UFR 53, 1, rue du Maréchal Juin - 51100 Reims - Tél. : 33 (0)3 26 91 03 70 24
Téléc. : 33 (0)3 26 91 37 20 - E-mail : moncef.guenounou@univer-reims.fr



LIVRES

NOS LECTURES

❑ SINGULAR SELVES : HISTORICAL ISSUES AND CONTEMPORARY DEBATES IN IMMUNOLOGY.

Dialogues entre soi. Aspects historiques et débats contemporains en immunologie.

Ed. A.M. MOULIN and A. CAMBROSIO. Elsevier (en anglais).

Ce livre réunit des présentations mises à jour par des auteurs dont la plupart ont participé à un colloque qui s'est tenu en 1998 à Saint Julien en Beaujolais (France) au Musée Claude Bernard, avec le soutien de la Fondation Mérieux et du *Welcome Institute*.

Des scientifiques, dont certains ont apporté une contribution majeure à l'immunologie, mais aussi des historiens, apportent ici leur point de vue sur l'évolution d'une discipline qui a pris un essor considérable pendant la seconde moitié du XXe siècle.

Il serait fastidieux de résumer les différentes présentations qui ont été regroupées en quatre sections :

1. immunologie : passé et présent
2. regards des historiens sur l'immunologie
3. perception de l'immunologie par le grand public
4. historiographie de l'immunologie.

Cependant, il ne s'agit pas ici d'un traité didactique sur l'immunologie, présentée ici comme une ou plusieurs versions du système immunitaire. Le lecteur y trouvera à la fois des données fondamentales et des réflexions personnelles, chaque auteur abordant le domaine d'une façon "singulière" : soit purement scientifique, soit à travers un cheminement historique, les aspects philosophique, social, médical et thérapeutique n'étant pas oubliés.

D'où la difficulté d'un découpage qui peut paraître arbitraire. Les rôles précurseurs de Claude BERNARD et de Louis PASTEUR sont en effet évoqués dans la section 3 alors que les travaux fondateurs d'EHRlich et de METchnikoff (qui partagèrent le prix Nobel en 1908) sont traités par d'autres auteurs dans la section sur l'histoire de l'immunologie.

De longs développements sont bien sûr consacrés, par plusieurs auteurs, à l'établissement des concepts sur la structure des anticorps, leur diversité et la spécificité des récepteurs des cellules T.

Le lecteur pourra également y trouver de longs rappels sur les contributions de OWEN, BRENT et MEDAWAR, BURNET et JERNE à l'élaboration des théories sur la tolérance et la

sélection clonale. La "théorie du danger" de FUCHS et MATZINGER qui, depuis une dizaine d'années, est venue bousculer le paradigme sur la discrimination entre soi et non-soi, est également évoquée et discutée.

Les aspects sociaux sont abordés notamment à propos des vaccinations. Ainsi un chapitre traite des conséquences de l'accident de Lübeck sur la vaccination anti-tuberculeuse par le BCG. Un autre chapitre aborde l'évolution de la vaccination vis-à-vis de l'hépatite B, dans un pays développé (l'Angleterre) et en Afrique.

Les approches métaphysique et ethnographique du réseau complexe de cellules et de molécules impliquées dans la surveillance vis-à-vis du soi et du non soi contribuent grandement à l'originalité de ce traité.

Tous ceux qui s'intéressent à l'immunologie y verront ici les "multiples versions d'un système", qui a vu le jour à la fin du XIXe siècle et qui est "en constante destruction et reconstruction".

L'abondance des références bibliographiques permettra en outre à ceux qui le désirent de remonter aux sources des documents évoqués.

Yvonne LE GARREC

PARUTIONS RÉCENTES

❑ LA BIOLOGIE DES ORIGINES A NOS JOURS - Une histoire des idées et des hommes.

Pierre VIGNAIS¹ (2001).

L'évolution, les origines de la biologie cellulaire, celles de la biologie moléculaire et les racines du métabolisme cellulaire constituent une véritable fresque qui permet de mieux comprendre la biologie contemporaine. L'ouvrage sera une référence pour le biologiste. Il permettra à tous les scientifiques non-spécialistes, en suivant les chemins des découvertes, de s'appropriier les connaissances d'aujourd'hui avec passion, dans une démarche originale. Collection Grenoble Sciences. A commander à EDP Sciences, 7 avenue du Hoggar, BP 112, P.A. de Courtaboeuf, 91944 Les Ulis Cedex A. 480 p. 35 Euros (229,58 F).

❑ ALERGIAS RESPIRATORIAS Y SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO. Dr Rafael Tobias BLANCO VILARINO. Universidad de Carabobo, Direccion de Medios y Publicaciones

¹ Le Professeur Pierre VIGNAIS (cours IP 1951-1952) est membre de notre Association.



VIE DE L'ASSOCIATION

● DÉCÈS

- M. Jean BONHOMME, médecin, décédé le 11 août 2001 (cours IP Microbiologie et Sérologie 1957 et Mycologie 1957, stagiaire dans les départements de Bactériologie et Mycologie et de Physiopathologie expérimentale en 1959),
- M. Jean-Pierre DANDEU, scientifique (cours IP Immunologie approfondie 1974),
- M. Jean-Yves GUENNEC, Médecin, Professeur agrégé du Service de santé des armées, décédé le 1^{er} mars 2002, (cours IP Microbiologie et Sérologie 1948),
- M. Oscar OROZCO DIAZ, médecin de nationalité colombienne (cours IP Immunologie approfondie 1981), décédé en 2001.

Nous venons d'apprendre le décès de **Monsieur Jehan Gauduchon**, membre de l'Académie de Pharmacie, président de notre association de 1966 à 1972. Nous présentons nos sincères condoléances à sa famille. Un hommage lui sera rendu dans le prochain numéro de notre bulletin.

● NAISSANCE

Nous sommes heureux d'apprendre la naissance, le 4 avril 2002 à Mont-Saint-Aignan (Seine-Maritime), de **Marina HARDY**, petite-fille de notre regretté collègue et ami, le Docteur Jacques MAURIN.

Nous adressons nos sincères félicitations aux heureux parents, Michel et Marie-Blandine Hardy, ainsi qu'à Madame MAURIN, et tous nos vœux de bonne santé, de bonheur et de prospérité à Marina.

● DISTINCTIONS

Nous avons été très heureux d'apprendre que **Paul T. BREY**, Chef de l'Unité de biochimie et biologie moléculaire des insectes, membre du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur et membre du Conseil d'administration de notre Association, vient d'être nommé Chevalier dans l'ordre de la Légion d'honneur.

Qu'il reçoive nos sincères et cordiales félicitations.

● RENCONTRE REGIONALE 2002 (LIMOGES, Haute-Vienne)

La rencontre régionale des Anciens Elèves de l'I.P. se tiendra cette année à Limoges, les vendredi 18 et samedi 19 octobre, à l'invitation du Professeur François DENIS qui a élaboré le programme du Colloque Scientifique «Actualités sur les nouveaux aspects de quelques maladies infectieuses».

Vendredi 18 octobre 2002 (après-midi)

◆ Programme :

* 14 heures 30 : Accueil des participants

* 15 heures - 18 heures :

Introduction

Actualités sur :

- La Coqueluche (Madame Nicole GUISO. Institut Pasteur, Paris)
- La Grippe (Docteur Jean-Claude MANUGUERRA. Institut Pasteur, Paris)
- Les Pneumocoques (Docteur Marie-Cécile PLOY. CHU, Limoges)
- La Variole et le bioterrorisme (Professeur François DENIS. CHU, Limoges)

Pour les accompagnants : Possibilité de visites : usines de porcelaine, médiathèque...

◆ Cocktail

◆ Dîner

Samedi 19 octobre 2002 (matin)

Visite guidée : musées...

Cette ville bimillénaire de Limoges garde de nombreux témoignages de son passé avec ses vieux quartiers, ses monuments anciens, ses émaux mondialement connus exposés au Musée Municipal du Palais de l'Evêché. La capitale de la porcelaine abrite des usines permettant de comprendre les mystères de sa fabrication et le Musée Adrien Dubouché construit en 1900, superbe bâtiment qui abrite une extraordinaire collection de faïences et de porcelaine (12.000 pièces du monde entier), dont la plus grande collection publique de porcelaine de Limoges au monde (de 1768 à nos jours). Enfin, des réalisations modernes montrent un nouveau visage de la ville avec notamment une très belle médiathèque, réussite architecturale et esthétique.

Pour complément d'information, s'adresser au Secrétariat de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15 - Tél./Télécopie : 01 43 27 72 37.

● ADMISSIONS

Nous avons le plaisir d'accueillir à l'Association les stagiaires et les lauréats des cours, selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 3 avril 2002 :

- M. Jacques DELPY, médecin, stagiaire dans le service des Virus (1952-1953),
- Mme Nathalie GARGUIER, ingénieur, diplômée en Génétique cellulaire et moléculaire (2000) et stagiaire dans les unités de Biologie moléculaire du gène (1997-1998) et de Génétique de la prédisposition aux maladies infectieuses (2000-2001),



Association des Anciens Élèves de l'Institut

- Mme Isabelle GRAWAY, pharmacienne, diplômée en Mycologie médicale (1998),
- Mme Paula PAULOS TAVARES, scientifique, diplômée en Immunologie générale et immunotechnologie (2000),
- M. Jean-Claude ROCHE, médecin, diplômé en Microbiologie systématique, Immunologie générale et sérologie (1974) et stagiaire dans le département de Virologie (1981).

● ENTRAIDE

Du fait de sa parution trimestrielle, le Bulletin n'est pas adapté à la diffusion nécessairement rapide des annonces et en particulier des offres d'emploi.

A tout moment cependant, vous pouvez être informés des annonces déjà parues encore valables et de celles qui ne sont pas encore publiées, en contactant directement le secrétariat (Tél. 01 45 68 81 65 ou Tél/Téloc. 01 43 27 72 37). Par ailleurs, les offres d'emploi sont portées à la connaissance des élèves des cours par affichage sur le tableau du hall du Département des enseignements.

La publication de chaque annonce est gratuite pour tous les membres de l'Association à jour dans le règlement de leur cotisation annuelle. Elle est faite dans deux numéros successifs et, à la demande expresse de l'annonceur, dans un troisième Bulletin. Pour éviter des redites inutiles, veuillez nous prévenir dès que votre annonce ne sera plus justifiée.

Pensez plus souvent à nous lorsque vous devez recruter des collaborateurs ; n'hésitez pas à nous adresser vos offres d'emploi ; elles peuvent être communiquées par le secrétariat à des demandeurs dès réception de l'annonce ; proposez-nous aussi des chambres d'étudiants, ce serait un service très apprécié par nos collègues éloignés, pour leurs enfants en déplacement à Paris ou en d'autres villes universitaires.

Le secrétariat tient par ailleurs, à la disposition de ceux que cela intéresse, une liste de cabinets de Conseil en recrutement ayant fait appel à nos services.

OFFRES D'EMPLOI

- "Poste CDD INSERM d'Assistant Ingénieur, affecté au service commun de séquençage des acides nucléiques des sites de Cochin et Necker". Le service de séquence de l'Institut propose un CDD INSERM jusqu'à la fin de cette année. Ce CDD est mis en place avant la mise au concours d'un poste d'Assistant Ingénieur sur le service. Les candidats à ce concours doivent satisfaire l'une et l'autre des conditions définies ci-dessous :
 - avoir été en CDD pendant 3 ans (pas forcément consécutifs) dans les 8 dernières années dans un EPST (INSERM, CNRS, INRA...)

- avoir fait au moins 2 mois de vacances (pas forcément consécutifs) à l'INSERM entre la mi-juillet 1999 et août 2000.

Le profil est le suivant : "Poste affecté au service commun de séquençage des acides nucléiques des sites de Cochin et Necker (poste basé sur l'IC). Responsabilités :

- suivi quotidien de l'activité séquence, maintenance appareils

Connaissances :

- bonne connaissance des principes de base en biologie moléculaire (PCR, séquençage, clonage)
- connaissance de base en informatique (PC)

Qualité :

- adaptation et organisation rigoureuse du travail
- bonne qualité relationnelle (relation permanente avec les chercheurs)

Aspect contraignant du poste : activité de routine.

Renseignements complémentaires auprès de Franck LETOURNEUR, Département des services communs de l'IC - Service de séquence. Hôpital Cochin/Bat G. Roussy/rez-de-chaussée, 27 rue du Fg St-Jacques. 75014 Paris. Tél. 01 40 51 65 65

- Poste à pourvoir : CDD de 18 mois financé par l'Association Claude Bernard.
Salaire : 1.370 Euro/mois. Projet : Analyse du protéome du foie. Méthodologies mises en œuvre :
 - électrophorèse des protéines : SDS/PAGE, Eléctrophorèse 2D, Western blot
 - Traitement d'images par méthodes utilisant la bioinformatique
 - Culture cellulaire : culture d'hépatocyte.
 - Immunohistochimie
 S'adresser à demaugre@necker.fr
Michèle LONGUET. U370 INSERM, Faculté Necker-Enfants Malades, 156 rue de Vaugirard, 75730 Paris Cedex 15. Tél 01 40 61 56 46, Téléc. 01 40 64 55 81 E-mail longuet@necker.fr
- Important laboratoire pharmaceutique international, leader incontesté sur son marché, propose deux offres d'emploi :
 - a) un **responsable épidémiologie** (poste basé en région Rhône-Alpes).
 - *Le poste* : Au sein des Affaires médicales globales, le candidat élabore la stratégie du groupe d'épidémiologie et met en place les outils nécessaires pour contribuer activement à la gestion du cycle de vie des produits stratégiques. A ce titre, il
 - assure l'intégration du groupe d'Epidémiologie au sein des Affaires médicales globales et du Département médical
 - participe activement à l'identification des nouveaux produits à développer ou à acquérir
 - contribue à la gestion du cycle de vie des produits stratégiques, existants et futurs, grâce à son expertise



- propose, développe et met en place les études épidémiologiques nécessaires
- répond aux besoins d'expertise et d'informations épidémiologiques des partenaires internes dans le cadre des objectifs stratégiques de la société
- joue un rôle d'interface avec les clients internes
- développe des partenariats et des échanges entre l'entreprise et les plus importants leaders d'opinion, les organismes de santé et les instances gouvernementales ou internationales pour les activités épidémiologiques
- maintient et développe un haut niveau d'expertise et de compétences en épidémiologie clinique.

Le profil du candidat recherché : âgé de 30/35 ans, le candidat est **médecin** ou scientifique, avec une spécialisation en épidémiologie (M^{PH} ou Ph^D en Epidémiologie ou Santé publique). Il a une expérience d'au moins 2 ans dans la recherche épidémiologique dans un contexte international (idéalement acquise dans l'industrie pharmaceutique). Fédérateur, force de proposition et de conviction, le candidat possède de réelles aptitudes à développer une approche globale, à construire et entretenir un réseau. Véritable manager, son autorité, ses compétences, ses qualités relationnelles et son sens de la communication font de lui un interlocuteur reconnu et apprécié. Anglais courant exigé. Envoyer CV, lettre manuscrite et rémunération actuelle sous référence S 101/9/EC sous double enveloppe à l'AAEIP qui transmettra.

- b) un **épidémiologiste clinique** (poste basé en région Rhône-Alpes).

Le poste : Au sein du groupe "Epidémiologie" des Affaires médicales globales, le candidat contribue à la gestion du cycle de vie d'une gamme de produits stratégiques. A ce titre, il

- se positionne en véritable acteur au sein de son groupe d'Epidémiologie qui intervient activement dans l'identification des nouveaux produits à développer ou à acquérir
- participe à la gestion du cycle de vie d'une gamme de produits stratégiques, existants et futurs, en apportant son expertise
- propose, développe et met en place les études épidémiologiques nécessaires
- est impliqué, en partenariat avec les "Medical teams leaders", dans la préparation des Plans d'action médicaux annuels pour les produits stratégiques : collecte des besoins en information et études épidémiologiques des partenaires internes et réponse à ces mêmes besoins dans le cadre des objectifs définis
- participe au maintien et au développement d'un haut niveau d'expertise en Epidémiologie clinique.

Le profil du candidat recherché : âgé de 30/35 ans, le candidat est médecin ou scientifique avec une spécialisation en épidémiologie (M^{PH} ou Ph^D en Epidémiologie ou Santé publique). Il a une première expérience d'au moins 2 ans dans la recherche épidémiologique dans un contexte international (idéalement acquise dans l'industrie

pharmaceutique). Ses qualités relationnelles, son sens du service et de la communication font de lui un interlocuteur reconnu et apprécié. Anglais courant exigé. Envoyer CV, lettre manuscrite et rémunération actuelle sous référence S 101/10/EC sous double enveloppe à l'AAEIP qui transmettra.

- Le Département de Contrôle de la qualité d'une société internationale en santé animale spécialisée dans la production de vaccins recherche un **Assistant de laboratoire** spécialisé en **virologie** (contrat à durée déterminée d'un an) ainsi qu'un **Responsable de laboratoire** de contrôle virologie (contrat à durée indéterminée).

- Une "Start up" en biotechnologie recherche son **Chef de projet - futur directeur scientifique**. *Il a pour rôle* :

- encadrer l'équipe existante, cinq biologistes accueillis par un laboratoire de recherche public et basée dans le service Immunologie d'un grand CHU parisien,
- prendre en charge et mener à terme les programmes de recherche pré-clinique initiés dans le **psoriasis** et la **transplantation cardiaque** ; initier d'autres programmes de recherches (outils de diagnostic, médicaments immunosuppresseurs, etc.),
- participer à la stratégie de propriété industrielle,
- prendre la direction scientifique de cette "start up" tant sur le plan des programmes de recherche que de la communication avec le milieu scientifique ou des relations avec les industriels de la pharmacie partenaires de la société.

Profil souhaité : environ 40 ans, **médecin** spécialisé en **immunologie**, anglais parlé couramment. Il doit avoir une expérience acquise soit dans la recherche publique comme directeur de projet - phases pré-cliniques et cliniques dans un laboratoire pharmaceutique ou comme Chef de clinique dans un grand service d'immunologie. Ecrire sous référence ML.1313 à l'AAEIP qui transmettra.

- Important Laboratoire d'analyses médicales du Centre de recherche **Médecin biologiste** pour remplacement urgent et poste fixe. Ecrire à la revue qui transmettra.

- Cabinet de recrutement recherche un **Responsable de laboratoire de diagnostic vétérinaire**, région pays de Loire, pour un groupe industriel leader sur son marché. *Mission* : Le Responsable du laboratoire de diagnostic vétérinaire assure le fonctionnement optimum du laboratoire dans tous les domaines : social, technique, financier et qualité, en encadrant une équipe de 10 salariés. Il coordonne, anime et soutient les activités d'une équipe de biologistes chargés de réaliser des examens à vocation de diagnostic et de contrôle sanitaire (microbiologie, sérologie).

Profil et Formation : Bac + 4 dans le domaine de la bactériologie animale (**vétérinaire**, Ph^D ou Master en



bactériologie...). Une première expérience du contrôle bactériologique des produits animaux au sein d'un laboratoire départemental d'analyses vétérinaires, d'un laboratoire de contrôle privé ou dans l'industrie alimentaire (produits carnés) est nécessaire. Adresser lettre de motivation, CV et prétentions sous la référence EC/4295/D (indiquée sur lettre et enveloppe) à l'AAEIP qui transmettra.

- Laboratoire national de contrôle des reproducteurs recherche pour son unité de biologie moléculaire un **Responsable R & D**. Biologiste de formation **vétérinaire**, 3^{ème} cycle ou équivalent, compétences en bactériologie ou virologie animale appréciées. Envoyer CV au LNCR, 13, rue Jouët, BP 65, 94703 Maisons Alfort.

- Le laboratoire de Pathologie Infectieuse et Immunologie (INRA - Centre de Tours) recrute un **stagiaire post-doctorant** pour une durée de deux ans.

Projet : Recherche et caractérisation d'acides nucléiques ligands naturels de la **protéine prion**.

Plusieurs approches seront développées pour identifier de tels ligands dans des tissus d'animaux sains ou atteints d'encéphalopathie spongiforme.

Formation souhaitée : **biologiste moléculaire** titulaire d'un doctorat.

Contact : Dr. Daniel MARC, Pathologie Infectieuse et Immunologie, INRA - Centre de Tours, 37380 Nouzilly. Tél : 02 47 42 76 61 (ou 02 47 42 79 08).

e-mail : marc@tours.inra.fr

ou Dr. Frédéric LANTIER tel : 02 47 42 78 68.

E-mail : lantier@tours.inra.fr

□ DEMANDES D'EMPLOI

- **Diplômée en DEA de Neuro-Sciences et en DRSU de Neuro-Immunologie**, cherche emploi dans le domaine de la recherche, en région parisienne. Maîtrise de l'anglais parlé et écrit; expériences professionnelles à l'Institut Pasteur et à l'Institut Jacques Monod.
Contact : 06 60 92 36 46.
- **Biologiste expérimenté**, praticien hospitalier, chef de service d'un laboratoire polyvalent, avec des compétences prouvées en microbiologie, parasitologie, mycologie, cherche poste outremer. Ecrire à l'AAEIP qui transmettra.
- **Jeune Ingénieur microbiologiste**, libre fin juin, titulaire d'un DESS, de biotechnologie, possédant expérience en culture, bactériologie alimentaire et traitement des eaux, recherche poste de responsabilités en agroalimentaire, cosmétologie ou contrôle. Région ou pays indifférent, étudie toute proposition.
Ecrire à l'AAEIP.

□ IMMOBILIER

- Sympathisante AAEIP envisage cession de jouissance d'une **propriété rurale** 110 km sud de Paris, toutes modalités de transmission ultérieure pouvant être envisagées. Prise de contact avec la propriétaire par le relais du secrétariat de l'AAEIP.

CARTES DE REDUCTION POUR LES GRANDS MAGASINS

L'Association a le plaisir d'annoncer à ses membres adhérents qu'elle tient à leur disposition des cartes de réduction, valables dans différents grands magasins : Bazar de l'Hôtel de Ville, Galeries Lafayette, Nouvelles Galeries (5 à 10 %), La Samaritaine (10 %), Au Printemps (10 %)...

Ces cartes, présentées lors du passage en caisse, permettent de bénéficier immédiatement d'une remise et de différents avantages promotionnels.

L'AAEIP demandera un chèque de dépôt en échange de la carte. Après utilisation, il conviendra de la ramener aussi rapidement que possible afin qu'un autre membre puisse en bénéficier, l'AAEIP ne disposant que d'une carte pour chaque grand magasin.



CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT FONDATEUR : Pierre BRYGOO, Docteur en Médecine †

PRÉSIDENT D'HONNEUR : M. le Professeur Philippe KOURILSKY,
Directeur général de l'Institut Pasteur

PRÉSIDENTE : Yvonne LE GARREC, Docteur en Pharmacie

ADOTEVI PLAKOO Olivier, Docteur en Médecine

ANTOINE Henri Michel, Docteur en Médecine, Conseiller à vie

BARME Michel, Docteur en Médecine

BERNADAC Michel, Docteur Vétérinaire

BREY Paul T., Docteur ès Sciences

CHAYET Jean-Michel, Docteur Vétérinaire

CHIPPAUX Alain, Docteur en Médecine

CRUAUD Philippe, Docteur en Pharmacie

DEPIENNE Christel, Docteur ès Sciences

DEUBEL Vincent, Docteur ès Sciences

DEVILLECHABROLLE Andrée, Docteur en Médecine

DUBOS Michel, Docteur en Médecine

DUC-GOIRAN Paulette, Docteur en Médecine

DUMAS Robert, Docteur en Pharmacie

EYQUEM André, Docteur en Médecine

GAUDUCHON Jehan, Pharmacien, Conseiller à vie

GAUMONT René, Docteur Vétérinaire

GUESDON Jean-Luc, Docteur ès Sciences

GUEZ Valérie, Docteur ès Sciences

HUET Maurice, Docteur en Médecine

INIGUEZ Pierre, Docteur ès Sciences

KRZYWKOWSKI Jean-Claude, Pharmacien

LAGRANGE Philippe, Docteur en Médecine

LEBLANC Alain, Docteur en Médecine, Conseiller à vie

LE VAGUERESSE Robert, Docteur en Médecine

PENON Jean-Paul, Docteur en Pharmacie

PHILIPPON Alain, Docteur Vétérinaire

POTY François, Docteur en Médecine

RIOU Jean-Yves, Docteur en Médecine

SALEUN Jean-Paul, Docteur en Médecine

SALIOU Pierre, Docteur en Médecine

SANSON-LE PORS Marie-José, Docteur en Médecine

THEBAULT Jacques, Docteur en Pharmacie, Conseiller à vie

VACHER Bernard, Docteur Vétérinaire, Conseiller à vie

VIDEAU Daniel, Docteur Vétérinaire, Conseiller à vie

CONSEILLERS DÉSIGNÉS PAR LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR

MARCHAND Marie-Hélène, Directeur-délégué à la Communication

SAINT GIRONS Isabelle, Directeur-délégué à l'Enseignement

CONSEILLERS HONORAIRES

CARRÉ Marie-Claire, Docteur en Médecine

DAVID Bernard, Docteur en Médecine

TORLOTIN Jean-Claude, Docteur en Pharmacie

VERGEZ Pierre, Docteur en Médecine

VILLEMIN Pierre, Docteur Vétérinaire

WOLLMAN Elie L.,

Sous-directeur honoraire de l'Institut Pasteur

RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Commission de l'Entraide : **Docteur Jean-Paul SALEUN**
- Commission du Regain : **Professeur Marie-José SANSON-LE PORS**
- Commission des Admissions : **Docteur Michel BERNADAC**
- Commission des Finances : **Docteur Jean-Paul PENON**
- Commission de l'Informatique : **Docteur Philippe CRUAUD**

- Commission des Activités culturelles :
Docteur Andrée DEVILLECHABROLLE
- Commission de la Régionalisation :
Docteur Robert DUMAS/Professeur Pierre SALIOU
- Commission du Bulletin : **Docteur Paulette DUC-GOIRAN**
- Commission des Relations internationales :
Docteur Paul T. BREY / Docteur Christel DEPIENNE

BIENFAITEURS

Nous désirons remercier ici les Directeurs généraux des firmes et les amis dont les noms suivent et qui contribuent généreusement au succès des entreprises de l'Association :

- **Institut Pasteur**
28, rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15

- **Aventis Pasteur**
2, avenue Pont Pasteur - 69367 Lyon Cedex 07
- **Fondation Mérieux**
17, rue Bourgelat - 69002 Lyon

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

25, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS (FRANCE)
Tél. et Télécopie : 01.43.27.72.37 - Tél. 01.45.68.81.65

Secrétariat : Véronique CHOISY
e-mail : vchoisy@pasteur.fr

CCP : 13.387.59 D Paris

Printed in France

Le Directeur de la Publication : Yvonne LE GARREC

La revue comprend XX pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 61684 - Dépôt légal 4^{ème} trimestre 2001